



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

**“CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE LAS INFECCIONES DEL TRACTO
URINARIO CAUSADAS POR *ESCHERICHIA COLI* EN EL HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES DE LA CIUDAD DE MÉXICO “DR. BELISARIO
DOMÍNGUEZ DURANTE EL AÑO 2014”**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA
PRESENTA: DRA. TANIA ADRIANA LUNA ZÚÑIGA
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA**

**DIRECTORES DE TESIS:
DR. MARIO ANTONIO ROJAS DÍAZ
DRA. AURORA ELIZABETH SERRALDE ZÚÑIGA**

México D.F.

.....

□ 2016



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

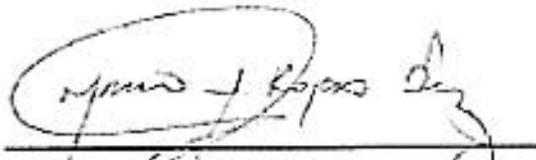
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

**"CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE LAS INFECCIONES DEL TRACTO
URINARIO CAUSADAS POR *ESCHERICHIA COLI* EN EL HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES DE LA CIUDAD DE MÉXICO "DR. BELISARIO
DOMÍNGUEZ DURANTE EL AÑO 2014"**

AUTORA: TANIA ADRIANA LUNA ZÚÑIGA

Vo.Bo.



DR. MARIO ANTONIO ROJAS DÍAZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO EN MEDICINA INTERNA

Vo.Bo.



**DIRECCION DE EDUCACIÓN
E INVESTIGACIÓN**

**SECRETARIA DE
DIRECCION DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN FEDERAL**

SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL

**"CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE LAS INFECCIONES DEL TRACTO
URINARIO CAUSADAS POR *ESCHERICHIA COLI* EN EL HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES DE LA CIUDAD DE MÉXICO "DR. BELISARIO
DOMÍNGUEZ DURANTE EL AÑO 2014"**

AUTORA: TANIA ADRIANA LUNA ZÚÑIGA

Vo.Bo.



DR. MARIO ANTONIO ROJAS DÍAZ

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO EN MEDICINA INTERNA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE LA CIUDAD DE MÉXICO "DR.
BELISARIO DOMINGUEZ"**

Vo.Bo.



DRA. AURORA ELIZABETH SERRALDE ZÚÑIGA

DIRECTORA DE TESIS

**ASESORA METODOLÓGICA Y ESTADÍSTICA
INVESTIGADORA DEL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"**

AGRADECIMIENTOS

A Dios por ser su hija y porque su mano me sostiene en todos los momentos de
mi vida.

A mi abue Sara porque su vida fue y será siempre un ejemplo de lucha para mí.

A Rodrigo porque mejor compañero de vida no hay, por su amor, paciencia,
sinceridad e intenso cariño.

A mi madre porque me ha enseñado todo lo que soy y por su amor incondicional; a mi padre porque me quiere y siempre cree en mí; a Gus por las madrugadas compartidas y porque es el mejor hermano que puedo tener; a Nina, Misha y Luigui por su increíble lealtad.

A Lulú y a Frank por brindarme su apoyo en todo momento.

Al Dr. Rojas y al Dr. Infante por su perseverancia y ser parte esencial de mi formación como médico internista.

A la Dra. Aurora por su disponibilidad y porque creo que es un ejemplo a seguir.

A la Dra. Amy y al Dr. Tellez, por el tiempo y las recomendaciones hechas.

A mis compañeros de residencia, por hacer más liviano este camino.

| | | |
|-----------|--|----|
| 1 | ÍNDICE | |
| 2 | RESUMEN | 4 |
| 3 | ABREVIATURAS | 6 |
| 4 | ANTECEDENTES | 7 |
| 4.1 | EPIDEMIOLOGIA | 7 |
| 4.2 | CLASIFICACIÓN DE ITU | 8 |
| 4.2.1 | BACTERIURIA ASINTOMÁTICA | 8 |
| 4.2.2 | ITU NO COMPLICADA | 9 |
| 4.2.3 | ITU COMPLICADA | 9 |
| 4.3 | FACTORES DE RIESGO | 9 |
| 4.4 | MICROBIOLOGÍA | 10 |
| 4.4.1 | <i>ESCHERICHIA COLI</i> | 10 |
| 4.5 | DIAGNÓSTICO | 11 |
| 4.5.1 | EXAMEN GENERAL DE ORINA | 11 |
| 4.5.2 | CULTIVO URINARIO | 11 |
| 4.6 | CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA ITU | 12 |
| 4.7 | TRATAMIENTO | 16 |
| 4.8 | RESISTENCIA A ANTIMICROBIANOS | 17 |
| 5 | PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 19 |
| 6 | JUSTIFICACIÓN | 20 |
| 7 | OBJETIVOS | 21 |
| 7.1 | Objetivo general | 21 |
| 7.2 | Objetivos específicos | 21 |
| 8 | ASPECTOS METODOLÓGICOS | 22 |
| 9 | ASPECTOS ÉTICOS | 23 |
| 10 | RECURSOS FINANCIEROS | 23 |
| 11 | OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES | 24 |
| 12 | ANÁLISIS ESTADÍSTICO | 33 |
| 13 | RESULTADOS | 34 |
| 13.1 | Características generales de los pacientes | 35 |
| 13.2 | Enfermedades asociadas con el diagnóstico de ITU | 36 |

| | | |
|-------|--|----|
| 13.3 | Factores de riesgo..... | 36 |
| 13.4 | Diagnóstico clínico de ITU | 37 |
| 13.5 | Morbilidades urológicas..... | 38 |
| 13.6 | ITU por <i>E. coli</i> productora y no productora de betalactamasas de espectro extendido..... | 38 |
| 13.7 | Predictores potenciales de colonización por <i>E. coli</i> BLEE y no BLEE..... | 39 |
| 13.8 | Predictores potenciales de colonización por <i>E. coli</i> BLEE dividido por tiempo de adquisición..... | 41 |
| 13.9 | Predictores potenciales de colonización por <i>E. coli</i> no-BLEE dividido por tiempo de adquisición..... | 43 |
| 13.10 | Terapia empírica | 44 |
| 13.11 | Susceptibilidad antimicrobiana en urocultivos con <i>E. coli</i> | 45 |
| 13.12 | Susceptibilidad antimicrobiana en <i>E. coli</i> BLEE | 47 |
| 13.13 | Susceptibilidad antimicrobiana en <i>E. coli</i> no BLEE | 48 |
| 13.14 | Resistencia antimicrobiana en <i>E. coli</i> ACS y AC..... | 50 |
| 13.15 | Terapia antimicrobiana específica | 52 |
| 13.16 | Motivo de egreso..... | 53 |
| 14 | ANÁLISIS..... | 54 |
| 15 | CONCLUSIONES..... | 60 |
| 17 | BIBLIOGRAFÍA | 62 |
| 18 | ANEXOS..... | 67 |
| 18.1 | Hoja de recolección de datos..... | 67 |
| 18.2 | Cronograma de actividades | 69 |

2 RESUMEN

Las Infecciones del tracto urinario (ITU) son una de las infecciones más comunes a nivel hospitalario y están asociadas con una morbilidad sustancial, resultando en días de estancia prolongados, incremento de los costos hospitalarios y un alto riesgo de mortalidad [1]. *Escherichia coli* (*E. coli*) es el patógeno más frecuente y para su adquisición existen múltiples factores de riesgo relacionados. Además la resistencia antimicrobiana de esta bacteria ha ido en aumento en las últimas décadas.

Material y Métodos: Se realizó un estudio descriptivo, transversal y retrospectivo que abarcó de enero a diciembre del 2014 en el Hospital de Especialidades de la Ciudad de México “Dr. Belisario Domínguez” y se determinaron los factores de riesgo asociados así como la susceptibilidad antimicrobiana en pacientes con ITU por *E. coli*.

Resultados: Un total de 111 pacientes fueron estudiados, de los cuales 84 (75.5%) tuvieron ITU por *E. coli* BLEE y 27 (24.5%) tuvieron ITU por *E. coli* no BLEE. Las variables asociadas con la adquisición de BLEE fueron ITU asociada a cuidado de la salud (ACS) ($p<0.001$) e ITU asociada a catéter ($p<0.05$). Las variables asociadas con ITU ACS fueron hospitalización 12 meses previos ($p<0.05$), diálisis ($p<0.01$) e ITU asociada a catéter ($p<0.005$). La variable asociada con ITU adquirida en la comunidad (AC) fue la presencia de diabetes mellitus ($p<0.05$). Los urocultivos de *E. coli* mostraron altas tasas de resistencia a antibióticos β -lactámicos (ceftriaxona, 78.4%), quinolonas (ciprofloxacino, 87.4%), trimetoprim-sulfametoxazol (62.2%), con excepción de nitrofurantoína (9.9%) y carbapenémicos (imipenem, 0%).

Conclusiones: La ITU por *E. coli* es un problema emergente de salud en nuestro hospital. Es necesario el control estricto de antimicrobianos para disminuir la producción de cepas productoras de BLEE e identificar tempranamente los

factores que predicen su presencia, ya que las opciones terapéuticas suelen ser limitadas. En virtud de lo anteriormente descrito es necesario modificar el uso de terapia empírica antimicrobiana debido a la alta tasa de BLEE en nuestro hospital.

3 ABREVIATURAS

BLEE: betalactamasas de espectro extendido

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

Cel: células

E. coli: *Escherichia coli*

IDSA: Infectious Disease Society of America

ITU: infección del tracto urinario

Leu: leucocitos

ml: mililitro

RIC: rango intercuartil

RMN: Resonancia magnética nuclear

spp: especies

TC: Tomografía computarizada

UFC: unidades formadoras de colonias

USG: Ultrasonido

4 ANTECEDENTES

4.1 EPIDEMIOLOGIA

La alta prevalencia de ITU combinado con altas tasas de resistencia a las fluoroquinolonas y los antibióticos betalactámicos es uno de los mayores problemas en los sistemas de salud de los países de América Latina [2]

Las ITU son la forma más común de infecciones bacterianas y afectan a personas de cualquier grupo etario durante toda su vida laboral. El término ITU cubre una variedad de entidades clínicas, que van desde la cistitis a la pielonefritis. Esta patología se presenta con mayor frecuencia en mujeres [3]; en el 2010, había más de 3 millones de visitas a urgencias con un diagnóstico primario de ITU, de éstos, el 84.5% eran mujeres [4]. En adultos mayores tanto la bacteriuria asintomática como la ITU son muy comunes. La ITU es la segunda infección más común diagnosticada en el servicio hospitalario de urgencias y en Estados Unidos representa casi el 5% de todas las visitas a las salas de emergencia de adultos de 65 años o más [5]. La incidencia de ITU sintomáticas y asintomáticas en jóvenes hombres adultos sanos es más baja, con porcentaje anual de menos del 1%.

En los últimos años se ha descrito un incremento en el aislamiento de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) posiblemente relacionado con el uso generalizado de cefalosporinas de amplio espectro. Las infecciones con patógenos resistentes a antibióticos están asociadas con alta mortalidad y morbilidad y conllevan un alto costo de hospitalización [6].

La frecuencia relativa de organismos resistentes varía según la población de pacientes y de la geografía. La aparición de estos patrones de resistencia es preocupante, sobre todo en las infecciones urinarias de inicio en la comunidad, ya que en su mayoría son resistentes a los antibióticos orales. Un estudio

realizado en España registró un aumento de 3 veces en las infecciones urinarias adquiridas en la comunidad (AC) causada por *Escherichia coli* (*E. coli*) productora de BLEE en un período de 3 años, la mayoría de los cuales también fueron resistentes a trimetoprim-sulfametoxazol y fluoroquinolonas. La resistencia a los antibióticos comúnmente recetados de forma oral conduce a terapia empírica inadecuada y el desarrollo potencial de las infecciones más severas, incluyendo bacteriemia [6].

4.2 CLASIFICACIÓN DE ITU.

Tradicionalmente, las ITU son clasificadas en base a los síntomas clínicos, datos de laboratorio y hallazgos microbiológicos. Son a menudo diferenciadas en inferiores y superiores: dentro de las inferiores se encuentra la cistitis aguda, la cual hace referencia a infecciones de vejiga, mientras que las superiores como la pielonefritis, se refieren a infecciones en el riñón [3]. En la práctica, es difícil hacer una clara distinción entre estos síndromes clínicos, así que también se han dividido de una forma más sencilla en ITU no complicadas y complicadas [7]. A su vez, las ITU complicadas se dividen en asociadas a catéter y no asociadas a catéter.

4.2.1 BACTERIURIA ASINTOMÁTICA

La bacteriuria asintomática es definida como la presencia de bacterias en la orina con cuantificación de 10^5 UFC/ml o más en 2 muestras consecutivas de orina en mujeres o una muestra en hombres con una cuantificación de más de 10^3 ufc por mililitro, en ausencia de signos o síntomas de ITU [5] [7].

Ensayos prospectivos aleatorizados consistentemente concluyen que la terapia antimicrobiana para bacteriuria asintomática no es benéfica en muchas poblaciones. La principal excepción es en mujeres embarazadas quienes se benefician del tratamiento de bacteriuria asintomática [3].

4.2.2 ITU NO COMPLICADA

La ITU aguda no complicada abarca episodios de cistitis aguda y pielonefritis aguda en individuos previamente sanos. Estas infecciones urinarias se observan generalmente en mujeres sin anomalías estructurales y funcionales en el tracto urinario o comorbilidades que podrían dar lugar a resultados más graves y por lo tanto requieren una atención adicional. [7]

4.2.3 ITU COMPLICADA

Las ITU complicadas, son infecciones asociadas a una condición, en la cual existe una anomalía estructural o funcional del tracto genitourinario o la presencia de una enfermedad subyacente que interfiere con los mecanismos de defensa del huésped, con lo cual se incrementa el riesgo de adquirir infecciones o falla al tratamiento. Los hombres que presentan ITU, independientemente que si tienen alteraciones estructurales o no, se clasifican como complicadas.

4.3 FACTORES DE RIESGO

Varios factores de riesgo están asociados con presentaciones de ITU urinario complicadas o que predisponen a infecciones por bacterias multidrogasresistentes y se resumen en la Tabla 1.

| <i>Tabla 1. Factores de riesgo para ITU complicadas [4]</i> |
|--|
| Embarazo |
| Género masculino |
| Edad mayor de 60 años |
| Diabetes |
| Estado de inmunosupresión |
| Enfermedad renal |

| |
|---|
| Hospitalizaciones previas |
| Anormalidades estructurales del tracto urinario (litiasis renal, absceso perinefrítico o renal, pielonefritis enfisematosa, enfermedad renal poliquística) |
| Anormalidades funcionales del tracto genitourinario (reflujo vesico-ureteral, daño medular, vejiga neurogénica) |
| Presencia de catéter externo (uretral, suprapúbico o de nefrostomía) o uso de cateterización vesical intermitente |
| Conversión de ITU no complicada a complicada (falla de respuesta de síntomas o erradicación bacteriana posterior a un tratamiento apropiado) |
| Tratamiento antibiótico previo |

4.4 MICROBIOLOGÍA

Las enterobacterias son los patógenos predominantemente encontrados hasta en un 60-75%, dentro de los cuales, *E. coli* es el patógeno más común, seguido de *Klebsiella spp.* Otros microorganismos no fermentadores, pueden ser hallados como *Pseudomona aeruginosa*, *Acinetobacter spp*, *Stenotrophomonas spp*, y cocos Gram positivos (por ejemplo, estafilococos y enterococos) dependiendo de las condiciones subyacentes de los pacientes [7].

4.4.1 *ESCHERICHIA COLI*

E. coli forma parte de la familia Enterobacteriaceae formada por más de 20 géneros bacterianos. El género Escherichia contiene 5 especies diferentes dentro de las cuales se encuentra *E. coli*.

E. coli es un bacilo gramnegativo, de tamaño promedio 0.3 a 1 x 1 a 6 µm. anaerobio facultativo. Algunas especies son móviles por flagelos peritricos, no

esporuladas, fermentan la glucosa y la lactosa, catalasa positivos, oxidasa negativos y reduce nitratos a nitritos. Esta bacteria ha involucrado una multitud de factores de virulencia y estrategias que facilitan el crecimiento bacteriano y que persisten dentro del tracto urinario del hospedero. Esta bacteria expresa organelos de adhesión como pilis tipo 1 y P que permiten unirse e invadir el uroepitelio y así protegerse del lavado urinario, aumentando su capacidad para multiplicarse e invadir tejido renal.

4.5 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es clínico, la disuria, frecuencia o urgencia miccional, el dolor suprapúbico y hematuria, son sugestivos de una ITU e incrementan la probabilidad de tenerla en más del 90% [4]. La obtención de antecedentes de comportamiento sexual de riesgo también es útil en la evaluación.

4.5.1 EXAMEN GENERAL DE ORINA

El urianálisis en ausencia de cultivo de orina es a menudo suficiente para el diagnóstico de la cistitis no complicada, si los síntomas son consistentes con una ITU. La presencia de piuria y bacteriuria son los indicadores más importantes ITU; Sin embargo, estos pueden estar ausentes si la infección no se comunica con el sistema colector o si el sistema colector está obstruido [3].

Al cuantificar piuria por microscopía, el hallazgo mayor o igual a 10 Leu/ml en orina es altamente sugerente de ITU. La determinación de la bacteriuria por microscopía directa es inexacta, particularmente en niveles muy bajos de bacteriuria. La bacteriuria significativa, previamente definida como mayor o igual a 10^5 UFC/mL de orina, se ha redefinido con la observación de que 10^2 UFC/ml se pueden asociar con piuria y síntomas sugestivos de cistitis.

4.5.2 CULTIVO URINARIO

Los microorganismos causantes y sus perfiles de sensibilidad a los antimicrobianos son frecuentemente predecibles en mujeres con ITU no complicada, y por lo tanto los cultivos de rutina para tales infecciones

generalmente no son necesarios para las decisiones terapéuticas [4]. Sin embargo, la resistencia a los antibióticos en *E. coli* se ha convertido en una preocupación importante.

El diagnóstico definitivo de la ITU por lo general requiere un cultivo de orina positivo. Las excepciones a esto, ocurren cuando hay un absceso de la corteza renal o espacio perirrenal que no se comunica con los túbulos renales, un quiste renal infectado o cuando la infección es proximal a una obstrucción completa en el tracto urinario. Hay que recordar que la terapia antimicrobiana sistémica suele esterilizar la orina en cuestión de minutos; por lo general un solo microorganismo es aislado, sin embargo, la bacteriuria polimicrobiana es frecuente en sujetos con catéteres permanentes, pacientes ancianos con limitaciones funcionales, y algunos pacientes con anomalías genitourinarias complejas [8].

La bacteriuria asintomática es común en muchas poblaciones con infección urinaria complicada, incluidos prácticamente todos los pacientes con catéteres permanentes. En ausencia de signos y síntomas de localización genitourinaria, un hemocultivo positivo o el diagnóstico por imagen, apoyan una fuente urinaria como infección, ya que un urocultivo positivo, por sí solo, no confirma ITU en este tipo de pacientes [8].

Por todo esto, dentro de las indicaciones para la toma de cultivo de orina se encuentran: presencia de síntomas atípicos, presencia de factores de riesgos para una ITU complicada, embarazo, pacientes tratado por una infección urinaria durante 3 meses con recurrencia o persistencia de síntomas y sospecha o diagnóstico de pielonefritis [3].

4.6 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA ITU

La siguiente tabla muestra los criterios para el diagnóstico de ITU, modificados acorde a la IDSA/Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Guías de Enfermedades Infecciosas [9] [10] [11].

| Tabla 2. Criterios diagnósticos en ITU | | | |
|--|---|---|--|
| | Descripción | Características clínicas | Laboratorio |
| 1 | ITU aguda no complicada en mujeres; cistitis aguda no complicada en mujeres | Disuria, urgencia, frecuencia, dolor suprapúbico, sin síntomas urinarios en las 4 semanas antes de este episodio | >10 leucos/mm ³ > 10 ³ ufc/mL |
| 2 | Pielonefritis aguda no complicada | Fiebre, escalofríos, dolor en flanco; otros diagnósticos excluidos; sin historia o evidencia clínica de anomalías urológicas (ultrasonido, radiografía) | >10 leucos/mm ³ >10 ⁴ ufc/mL |
| 4 | Bacteriuria asintomática | Sin síntomas urinarios | >10 leucos/mm ³ >10 ⁵ ufc/mL en dos cultivos de orina con >24 horas de separación |
| 5 | ITU recurrente (profilaxis antimicrobiana) | Por lo menos tres episodios de infección no complicada documentada por cultivo en los últimos 12 meses; solo mujeres; sin anomalías estructurales o funcionales | < 10 ³ ufc/mL |
| 6 | ITU AC | Diagnóstico de ITU en paciente sin ninguna de las siguientes características: 1) pacientes con | |

| | | |
|---|----------------|---|
| | | terapia intravenosa o cuidado de heridas en casa; 2) pacientes que reciben tratamiento de hemodiálisis o quimioterapia antineoplásica en los 30 días previos a la infección; 3) pacientes con antecedente de hospitalización durante 48 horas en los 90 días anteriores a la infección; 4) pacientes residentes de asilos. |
| 7 | ITU nosocomial | Diagnóstico de ITU en pacientes con las siguientes características: 1) estancia hospitalaria de mayor a 48 horas; 2) pacientes que reciben tratamiento de hemodiálisis o quimioterapia antineoplásica en los 30 días previos a la infección; 3) pacientes residentes de asilos; 4) pacientes con terapia intravenosa o cuidado de heridas en casa |

Existen ciertas definiciones que fueron desarrolladas para estandarizar criterios diagnósticos de ITU para pacientes involucrados dentro de ensayos clínicos. En la Tabla 3 y 4 se definen los criterios para ITU complicada en pacientes cateterizados y no cateterizados [8]

| |
|--|
| Tabla 3. Criterios para definir urosepsis en pacientes no cateterizados. |
| ITU superior (riñón, uréter o tejido que rodea el espacio perinefrítico o retroperitoneal) |
| Uno de los siguientes: |
| - Organismo aislado de líquido cultivado (otro además de orina) o tejido del sitio afectado |

- **Absceso u otra evidencia de infección vista a la examinación directa durante cirugía o por examinación histopatológica.**

O dos de los siguientes:

- **Fiebre >38°C**
- **Urgencia**
- **Dolor localizado o hipersensibilidad del sitio involucrado**
- **Cualquiera de los siguientes: examinación microscópica (urianálisis o tinción Gram) con piuria o $\geq 10^5$ ufc/ml; drenaje purulento del sitio afectado; piuria; hematuria; organismo aislado de urocultivo; tinción Gram positiva; evidencia radiográfica de infección (ej. USG, TC, RMN)**

Tabla 4. Criterios modificados según CDC para definir urosepsis en pacientes cateterizados.

a. Uno de los siguientes:

- **Fiebre >38°C, urgencia, frecuencia, disuria o hipersensibilidad suprapúbica, urocultivo $\geq 10^5$ ufc/ml, con no más de 2 especies de organismos**

o

b. Dos de los siguientes:

- **Fiebre >38°C, urgencia, frecuencia, disuria o hipersensibilidad suprapúbica y cualquiera de las siguientes:**

- Dipstick positivo para esterasa leucocitaria y/o nitritos**
- Piuria (≥ 10 leucos cel/mL o ≥ 3 leucos cel/mL en orina no centrifugada)**
- Microorganismo visto en tinción Gram en orina no centrifugada**

- iv. 2 urocultivos con aislamiento repetido del mismo uropatógeno con $\geq 10^2$ ufc/mL**
- v. 2 urocultivos con $\leq 10^5$ ufc/mL de un uropatógeno aislado en un paciente que comenzó un tratamiento con terapia antimicrobiana apropiada**

4.7 TRATAMIENTO

El tratamiento empírico de las ITU requiere el conocimiento del espectro de posibles patógenos y patrones de resistencia a antibióticos locales, así como la evaluación de la severidad de la anomalía urológica subyacente, incluyendo la evaluación de la función renal.

A pesar de las guías de práctica clínica para una amplia variedad de infecciones comunes, los estudios continúan documentando una prescripción antibiótica inapropiada tanto en el hospital como en el contexto ambulatorio [12].

El uso frecuente de cualquier antimicrobiano, especialmente cuando se utiliza de forma empírica conlleva una alta probabilidad de infección recurrente, que dará lugar a la aparición de microorganismos resistentes en las infecciones posteriores, por esto, siempre que sea posible, el tratamiento empírico debe ser sustituido por una terapia ajustada por los organismos infecciosos específicos identificados en el cultivo de orina. Por ello se recomienda que un urocultivo deberá obtenerse antes del inicio de la terapia, y la selección de un agente antimicrobiano deberá ser re-evaluado una vez que los resultados del cultivo estén disponibles. Es importante recalcar que en los pacientes con enfermedad renal, ya sea relacionada con una anomalía urológica o no, deberá ajustarse la dosis de antimicrobiano [7].

El inicio precoz de tratamiento empírico de amplio espectro es de vital importancia para pacientes con ITU complicada, ya que ayudará a contener el patógeno invasor y reducir el riesgo de infección sistémica y la morbilidad asociada. Dentro

de los agentes mencionados en las guías clínicas que ofrecen una buena cobertura de los uropatógenos más comunes, las fluoroquinolonas y cefalosporinas de tercera generación son las opciones recomendadas [13].

La duración del tratamiento durante 7 a 14 días generalmente es el recomendado, pero la duración debe estar estrechamente relacionado con el tratamiento de la anomalía subyacente. En ocasiones, la prolongación por hasta 21 días, es necesaria [7].

4.8 RESISTENCIA A ANTIMICROBIANOS.

Las bacterias han desarrollado estrategias variadas y complejas para protegerse contra los antibióticos a través de mutaciones o adquisición de material genético, lo que les permite incluso desarrollar resistencia a antimicrobianos a los que no se habían expuesto [6].

La resistencia de *E. coli* a las cefalosporinas de amplio espectro está mediada en gran parte por betalactamasas de espectro extendido (BLEE). Estas enzimas confieren resistencia a todos los betalactámicos, excepto carbapenémicos, cefamicinas y ácido clavulánico. Las BLEE son betalactamasas de clase A y son enzimas mediadas por plásmidos que hidrolizan oximino-cefalosporinas y monobactámicos, con varios genotipos tales como SHV, TEM, CTX-M, VEB, PER, BEL-1, BES-1, TLA e IBC. [14].

Las betalactamasas de espectro extendido son clínicamente significativas y cuando se detectan, indican la necesidad de uso de agentes antimicrobianos apropiados.

En estos casos, la elección de antimicrobianos es a menudo complicada por su multirresistencia. Existe una asociación incrementada entre la producción de BLEE y resistencia a fluoroquinolonas y aminoglucósidos. Así la multirresistencia ha limitado severamente las opciones de tratamiento para enterobacterias productoras de BLEE.

El tratamiento de las ITU por microorganismos multirresistentes requiere reflexión clínica adicional con respecto a cuál de los pocos antibióticos restantes con actividad debe ser elegido, si la terapia individual o combinada está justificada, y cuando hospitalizar o cambiar a un tratamiento antimicrobiano intravenoso para pacientes más graves. Los médicos y los pacientes tienen que aceptar que la elección inicial de tratamiento empírico puede ser incorrecta y se pueden necesitar un cambio en la terapia, en función de los resultados de sensibilidad y la respuesta clínica (Tabla 5) [14].

Tabla 5. Regímenes de tratamiento sugerido para ITU secundaria a MDR

| | |
|-------------|--|
| BLEE | <p>No complicada:</p> <p>Fosfomicina, 3gr VO, dosis única</p> <p>Nitrofurantoína, 100mg vía oral dos veces al día</p> <p>Cefnidir, 300mg VO dos veces al día Y amoxicilina/clavulanato, 875mg VO dos veces al día (dato in vitro)</p> <p>Cuando la susceptibilidad es conocida o el antibiograma local lo apoya:</p> <p>TMP-SMX 1 tableta dos veces al día</p> <p>Fluoroquinolonas: Ciprofloxacino 500mg dos veces al día o Levofloxacino 500mg una vez al día</p> |
| | <p>Complicada:</p> <p>Cefepime, 2gr IV cada 12 h</p> <p>Ertapenem, 1gr IV cada 24 h (u otro carbapenémico)</p> <p>Aminoglucósidos IV (amikacina, 15-20mg/kg c/24 h; Gentamicina, 4-7mg/kg c/24h)</p> |

5 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El uso frecuente o inapropiado de antibióticos, ha llevado a un incremento de las tasas de resistencia en bacterias gramnegativas. Consecuentemente el tratamiento de las ITU ha llegado a ser más complejo, no solo por un aumento de la resistencia bacteriana a las fluoroquinolonas, trimetoprim-sulfametoxazol y otros antibióticos estándares, si no también debido a la aparición de BLEE, convirtiéndose en un problema emergente de salud a nivel mundial.

La resistencia a antibióticos prescritos comúnmente lleva a terapia empírica inadecuada y al desarrollo potencial de infecciones más severas o bacteriemia, con el consiguiente aumento de la mortalidad. Generalmente el inicio del tratamiento antibiótico se realiza de forma empírica, antes de que el resultado bacteriológico esté disponible.

En nuestro hospital, hay una alta prevalencia de ITU por *E coli* que en diferentes estudios se han asociado con una morbilidad sustancial, problemas de infecciones recurrentes y sepsis, resultando en una alto riesgo de mortalidad, días de estancia y tratamientos prolongados que conllevan a un incremento de los costos hospitalarios.

En nuestra región, no contamos con datos precisos que identifiquen las características clínicas de los pacientes que conlleven a adquirir ITU por *E.coli* y que nos permitan conocer los patrones de susceptibilidad antimicrobiana en esta población, con el fin de iniciar una terapéutica efectiva temprana.

Pregunta de investigación:

¿Cuáles son las características clínicas de los pacientes con infecciones de tracto urinario debidas a *E. coli* en el Hospital de Especialidades de la Ciudad de México “Dr. Belisario Domínguez” durante el periodo que abarca de 01 de enero al 31 de diciembre del 2014?

6 JUSTIFICACIÓN

Las infecciones son particularmente un reto en países subdesarrollados debidos a su alta tasa de recurrencia en comparación con países desarrollados. Dentro de estas, las ITU son las más comúnmente encontradas en medios hospitalarios.

Este trabajo integrará la vigilancia epidemiológica y el manejo médico de las ITU causadas por *E. coli*, con lo que se pretende, contar con la caracterización de una entidad subregistrada de problemática nacional.

Los datos sólidos generados serán de apoyo para que realimentemos el proceder médico, con respecto al uso de terapia antimicrobiana empírica y específica de manera fundamentada. A posteriori servirá para identificar pacientes en riesgo que ameriten vigilancia estrecha y tratamiento efectivo y oportuno para ITU por *E coli BLEE* y no BLEE.

Desde el punto de vista de factibilidad, es un proyecto viable ya que forma parte de la atención epidemiológica y médica cotidiana.

Con esto pretendemos aumentar el conocimiento mediante una visión analítica, fundamentada y ampliada de esta patología, para lograr una mejoría en el manejo terapéutico de acuerdo a la susceptibilidad a antimicrobianos y así, disminuir el riesgo de adquirir mayores resistencias bacterianas, mejorando el pronóstico y la supervivencia de los pacientes hospitalizados.

Por lo tanto la realización de este proyecto es de mucha utilidad.

7 OBJETIVOS

7.1 Objetivo general

Determinar las características clínicas de los pacientes con infecciones del tracto urinario debidas a *E. coli* en el Hospital de Especialidades de la Ciudad de México “Dr. Belisario Domínguez” durante el periodo que abarca de 01 de enero al 31 de diciembre del 2014.

7.2 Objetivos específicos

Conocer los factores de riesgo más frecuentes para la adquisición de infecciones de tracto urinario por *E. coli* en el Hospital de Especialidades de la Ciudad de México “Dr. Belisario Domínguez” durante el periodo que abarca de 01 de enero al 31 de diciembre del 2014

Describir los patrones de susceptibilidad antimicrobiana entre *E. coli* BLEE y no BLEE en el Hospital de Especialidades de la Ciudad de México “Dr. Belisario Domínguez” durante el periodo que abarca de 01 de enero al 31 de diciembre del 2014

8 ASPECTOS METOLOGICOS

Área de investigación:

Clínica.

Diseño de estudio:

Descriptivo, transversal y retrospectivo.

Universo:

Finito.

Se tomaron en cuenta urocultivos positivos para *E. coli* durante el periodo que abarca de enero a diciembre del 2014 en el Hospital de Especialidades de la Ciudad de México "Dr. Belisario Domínguez".

Criterios de inclusión:

- Pacientes (mujeres y hombres) atendidos en el área de hospitalización con expedientes clínicos completos.
- Mayores de 17 años.
- Al menos un cultivo de orina con desarrollo de *E. coli*.

Criterios de exclusión:

- Urocultivos duplicados en un mismo paciente.

Criterios de eliminación:

- Pérdida de información clínico-microbiológica.

9 ASPECTOS ÉTICOS

Regulaciones Locales/Declaración de Helsinki. El estudio se realizó en pleno cumplimiento de los principios de la “Declaración de Helsinki” y con las leyes y regulaciones de la República Mexicana. El estudio cumplió estrictamente los principios establecidos en los “Lineamientos para las Buenas Prácticas Clínicas”, Lineamientos Tripartitas ICH (Enero 1997).

Debido a que el tipo de estudio es descriptivo y que la información será obtenida de revisión de expedientes clínicos, y además de que este estudio no se requiere interacción con el paciente directamente, no es necesario realizar carta de consentimiento informado apoyándose en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en México, donde en el artículo 17 se menciona que el tipo de investigación de este proyecto es catalogado sin riesgo. Tampoco se contrapone a los lineamientos de la declaración de Helsinki.

10 RECURSOS FINANCIEROS

Al realizar la investigación en base a la búsqueda de información en el expediente clínico, no se generaron gastos.

11 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.

| Tabla 6. Tipo de ariables | | | | |
|---------------------------|----------|--|-----------------------|---|
| VARIABLE | TIPO | DEFINICIÓN OPERACIONAL | ESCALA DE MEDICIÓN | CALIFICACIÓN |
| Sexo | Contexto | Características genóticas del individuo, relativas a su papel reproductivo | Cualitativa nominal | <ul style="list-style-type: none"> • Hombre • Mujer |
| Edad | Contexto | Tiempo que una persona ha vivido a contar desde la fecha de su nacimiento hasta el momento del estudio, medido en años cumplidos | Cuantitativa continua | <ul style="list-style-type: none"> • Edad en años cumplidos |
| Comorbilidades | Contexto | Antecedente de enfermedades subyacentes del paciente desde su ingreso o antes del mismo | Cualitativa nominal | <ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus • Enfermedad renal crónica |
| Diálisis | Contexto | Tratamiento sustitutivo de la función renal | Cualitativa nominal | <ul style="list-style-type: none"> • Sí • No |
| Hemodiálisis | Contexto | Tratamiento sustitutivo de la función renal | Cualitativa nominal | <ul style="list-style-type: none"> • Sí • No |

| | | | | |
|---|----------|---|--------------------------|--|
| Catéter urinario | Contexto | Presencia de catéter externo (uretral, suprapúbico o de nefrostomía) o uso de cateterización vesical intermitente | Cualitativa nominal | <ul style="list-style-type: none"> • Sí • No |
| Anormalidades estructurales del tracto urinario | Contexto | Condiciones que ocasionen daño estructural del riñón | Cualitativa nominal | <ul style="list-style-type: none"> • Litiasis renal • Hiperplasia prostática benigna • Enfermedad renal poliquística |
| Anormalidades funcionales del tracto urinario | Contexto | Condiciones que alteren la función renal | Cualitativa nominal | <ul style="list-style-type: none"> • Reflujo vesico-ureteral • Daño medular • Vejiga neurogénica |
| Diagnóstico admisión | Contexto | Causa principal de ingreso hospitalario | Cualitativa nominal | <ul style="list-style-type: none"> • Cardiovascular • Infecciosa • Pulmonar • Renal • Metabólica • Neurológica • Gastrointestinal |
| Días de estancia | Contexto | Número de días desde el ingreso hasta el día de resultado de urocultivo positivo | Cuantitativa discontinua | <ul style="list-style-type: none"> • Días de estancia |

| | | | | |
|---|----------|---|--------------------------|--|
| No de hospitalizaciones 12 meses previo | Contexto | Antecedente de estancia en una unidad hospitalaria por lo menos 48 horas en los 12 meses previos al ingreso actual | Cuantitativa discontinua | <ul style="list-style-type: none"> • Sí • No |
| Tipo de ITU | Contexto | Clasificación de ITU de acuerdo a los criterios modificados acorde a la IDS/Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Guías de Enfermedades Infecciosas | Cualitativa nominal | <ul style="list-style-type: none"> • Cistitis • Pielonefritis aguda • Pielonefritis enfisematosa • Absceso renal |
| Momento de adquisición de ITU | Contexto | Diagnóstico de ITU nosocomial en pacientes con las siguientes características: 1) estancia hospitalaria de mayor a 48 horas; 2) pacientes que reciben tratamiento de hemodiálisis o quimioterapia antineoplásica en los 30 días previos a la infección; 3) pacientes residentes de asilos; 4) | Cualitativa nominal | <ul style="list-style-type: none"> • ITU AC • ITU ACS |

| | | | | |
|-------------|----------|---|---------------------|---|
| | | pacientes con terapia intravenosa o cuidado de heridas en casa | | |
| Cefazolina | Contexto | Determinación de la susceptibilidad antimicrobiana mediante la concentración mínima inhibitoria, obtenida mediante el método automatizado VITEK-2 compact | Cualitativa ordinal | <ul style="list-style-type: none"> • S • I • R |
| Ceftriaxona | Contexto | Determinación de la susceptibilidad antimicrobiana mediante la concentración mínima inhibitoria, obtenida mediante el método automatizado VITEK-2 compact | Cualitativa ordinal | <ul style="list-style-type: none"> • S • I • R |
| Cefepime | Contexto | Determinación de la susceptibilidad antimicrobiana mediante la concentración mínima inhibitoria, obtenida mediante el método | Cualitativa ordinal | <ul style="list-style-type: none"> • S • I • R |

| | | | | |
|------------------------|----------|---|---------------------|---|
| | | automatizado VITEK-2 compact | | |
| Ampicilina | Contexto | Determinación de la susceptibilidad antimicrobiana mediante la concentración mínima inhibitoria, obtenida mediante el método automatizado VITEK-2 compact | Cualitativa ordinal | <ul style="list-style-type: none"> • S • I • R |
| Ampicilina / sulbactam | Contexto | Determinación de la susceptibilidad antimicrobiana mediante la concentración mínima inhibitoria, obtenida mediante el método automatizado VITEK-2 compact | Cualitativa ordinal | <ul style="list-style-type: none"> • S • I • R |
| Aztreonam | Contexto | Determinación de la susceptibilidad antimicrobiana mediante la concentración mínima inhibitoria, obtenida mediante el método automatizado VITEK-2 compact | Cualitativa ordinal | <ul style="list-style-type: none"> • S • I • R |

| | | | | |
|-------------|----------|---|---------------------|---|
| Meropenem | Contexto | Determinación de la susceptibilidad antimicrobiana mediante la concentración mínima inhibitoria, obtenida mediante el método automatizado VITEK-2 compact | Cualitativa ordinal | <ul style="list-style-type: none"> • S • I • R |
| Amikacina | Contexto | Determinación de la susceptibilidad antimicrobiana mediante la concentración mínima inhibitoria, obtenida mediante el método automatizado VITEK-2 compact | Cualitativa ordinal | <ul style="list-style-type: none"> • S • I • R |
| Gentamicina | Contexto | Determinación de la susceptibilidad antimicrobiana mediante la concentración mínima inhibitoria, obtenida mediante el método automatizado VITEK-2 compact | Cualitativa ordinal | <ul style="list-style-type: none"> • S • I • R |
| Tobramicina | Contexto | Determinación de la susceptibilidad antimicrobiana | Cualitativa ordinal | <ul style="list-style-type: none"> • S • I • R |

| | | | | |
|-----------------|----------|---|---------------------|---|
| | | mediante la concentración mínima inhibitoria, obtenida mediante el método automatizado VITEK-2 compact | | |
| Ciprofloxacino | Contexto | Determinación de la susceptibilidad antimicrobiana mediante la concentración mínima inhibitoria, obtenida mediante el método automatizado VITEK-2 compact | Cualitativa ordinal | <ul style="list-style-type: none"> • S • I • R |
| Tigeciclina | Contexto | Determinación de la susceptibilidad antimicrobiana mediante la concentración mínima inhibitoria, obtenida mediante el método automatizado VITEK-2 compact | Cualitativa ordinal | <ul style="list-style-type: none"> • S • I • R |
| Nitrofurantoína | Contexto | Determinación de la susceptibilidad antimicrobiana mediante la concentración mínima | Cualitativa ordinal | <ul style="list-style-type: none"> • S • I • R |

| | | | | |
|-----------------------------------|----------|---|---------------------|---|
| | | inhibitoria, obtenida mediante el método automatizado VITEK-2 compact | | |
| TMP/SMX | Contexto | Determinación de la susceptibilidad antimicrobiana mediante la concentración mínima inhibitoria, obtenida mediante el método automatizado VITEK-2 compact | Cualitativa ordinal | <ul style="list-style-type: none"> • S • I • R |
| Antibiótico inicial | Contexto | Terapia antimicrobiana usada previamente a resultado de urocultivo | Cualitativa nominal | <ul style="list-style-type: none"> • Aminopenicilinas • Penicilinas antipseudomonas • Cefalosporinas de segunda generación • Cefalosporinas de tercera generación • Aminoglucosidos • Carbapenémicos • Fluoroquinolonas • Vancomicina • Metronidazol |
| Antibiótico ajustado a urocultivo | Contexto | Terapia antimicrobiana dirigida de acuerdo al | Cualitativa nominal | <ul style="list-style-type: none"> • Sí • No |

| | | | | |
|------------------|----------|---|---------------------|--|
| | | resultado del urocultivo | | |
| Motivo de egreso | Contexto | Motivo por el cual se decide el alta hospitalaria del paciente. | Cualitativa nominal | <ul style="list-style-type: none"> • Mejoría • Defunción |

12 ANALISIS ESTADISTICO

Estadística descriptiva:

Medidas de distribución de frecuencias, razones, proporciones y percentiles.

Se estimaran frecuencias simples (razones y proporciones) para las variables cualitativas.

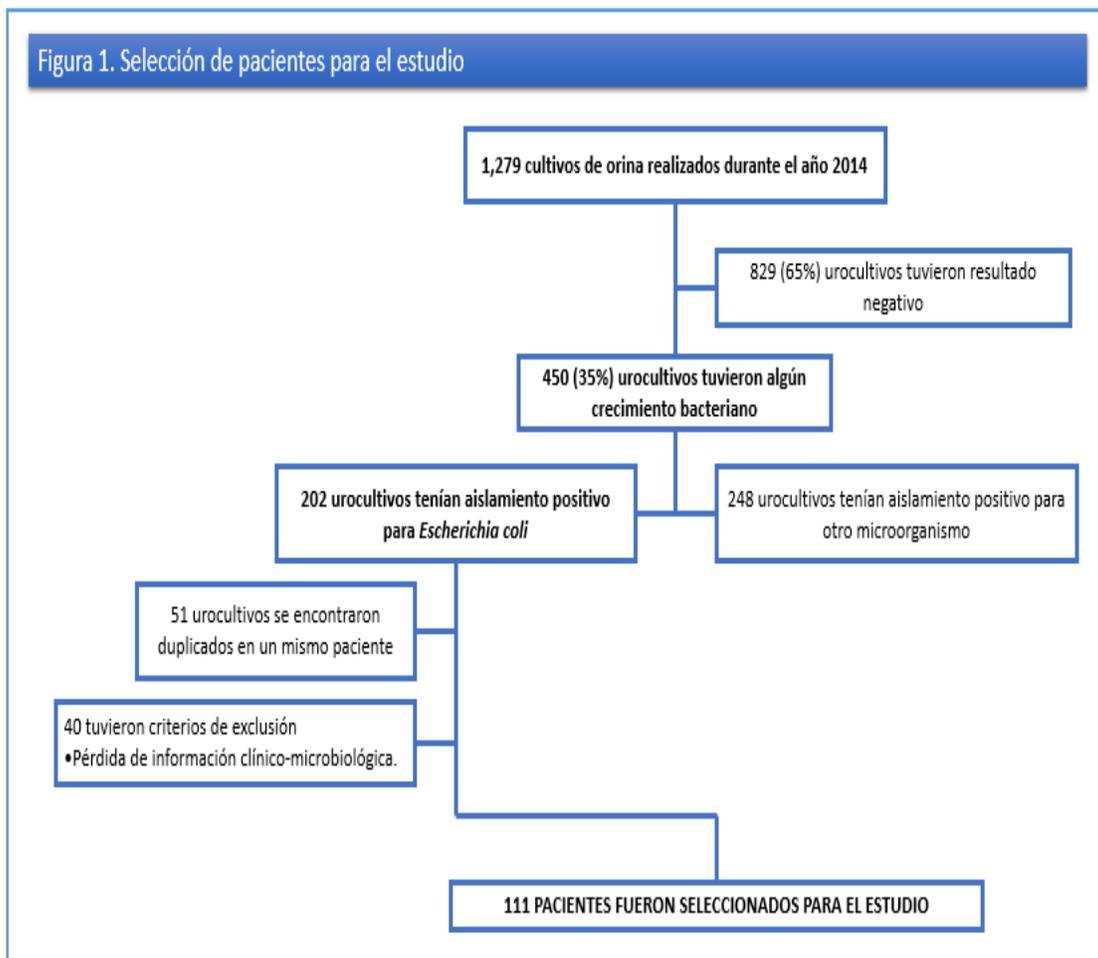
Medidas de tendencia central y de dispersión para las cuantitativas, de acuerdo a su distribución mediante rangos intercuartilares en las no paramétricas.

Estadística analítica o Inferencial:

Se realizaran comparaciones por medio de la prueba de Chi cuadrada (X^2) de Mantel y Haenzel, o prueba exacta de Fisher para las variables nominales, y t Student o Wilcoxon según la distribución en las cuantitativas; el valor de $p < 0.05$ se considera como significativo. Se utilizó el programa SPSS versión 22.0

13 RESULTADOS

Durante el año 2014 en el Hospital de Especialidades de la Ciudad de México “Dr. Belisario Domínguez”, se realizaron un total de 5,329 cultivos en pacientes hospitalizados. De estos, 1,279 fueron urocultivos y en 450 tuvieron algún tipo de aislamiento (positividad 35%): 207 (46%) fueron positivos para *E. coli*; sin embargo, 51 urocultivos se encontraban duplicados en un mismo paciente, por lo que se tomó en cuenta solamente el primer urocultivo. Se excluyeron 45 urocultivos debido a falta de información completa clínico-microbiológica, incluyendo así un total de 111 pacientes para el estudio. En la Figura 1 esquematiza la selección de pacientes.



13.1 Características generales de los pacientes.

La edad promedio de los pacientes fue de 55.5 años, con una mediana de 59.5 (RIC=44-68) años. De los 111 pacientes, 77 (69.4%) fueron mujeres y 34 (30.6%) hombres con una mediana de 9 (3-12) días de estancia intrahospitalaria.

La distribución de pacientes por servicio fue la siguiente: de los 111 pacientes, 101 fueron atendidos en el servicio de Medicina Interna, cinco en la Unidad de Terapia Intensiva, dos en la Unidad de Hemodiálisis, dos en Urgencias y un paciente en el servicio de Ginecología y Obstetricia. La tabla 7 esquematiza estos hallazgos.

| Tabla 7. Características de la población estudiada | |
|--|----------------|
| Variable | n= 111 |
| Femenino, n (%) | 77 (69.4) |
| Edad en años, mediana (RIC) | 59.5 (44.2-68) |
| Estancia intrahospitalaria, días (RIC) | 9 (3-12) |
| Distribución de pacientes por servicio | |
| Medicina Interna n (%) | 101 (91) |
| Unidad de Terapia Intensiva n (%) | 5 (4.5) |
| Hemodiálisis n (%) | 2 (1.8) |
| Urgencias n (%) | 2 (1.8) |
| Ginecología y Obstetricia n (%) | 1 (0.9) |
| RIC (rango intercuartil). | |

13.2 Enfermedades asociadas con el diagnóstico de ITU

Se observó la presencia de enfermedades asociadas en 98 (88%) de los pacientes con ITU y se mostró la siguiente distribución, teniendo en cuenta que algunos pacientes tenían más de una enfermedad: Diabetes Mellitus en 76 (68.6%) casos, Enfermedad renal crónica en 72 (64.9%) casos, Neoplasias en cuatro (3.6%) casos y otras como Síndrome de inmunodeficiencia adquirida y Púrpura trombocitopénica inmune se observaron en dos y un pacientes respectivamente (2.7%). (Figura 2)

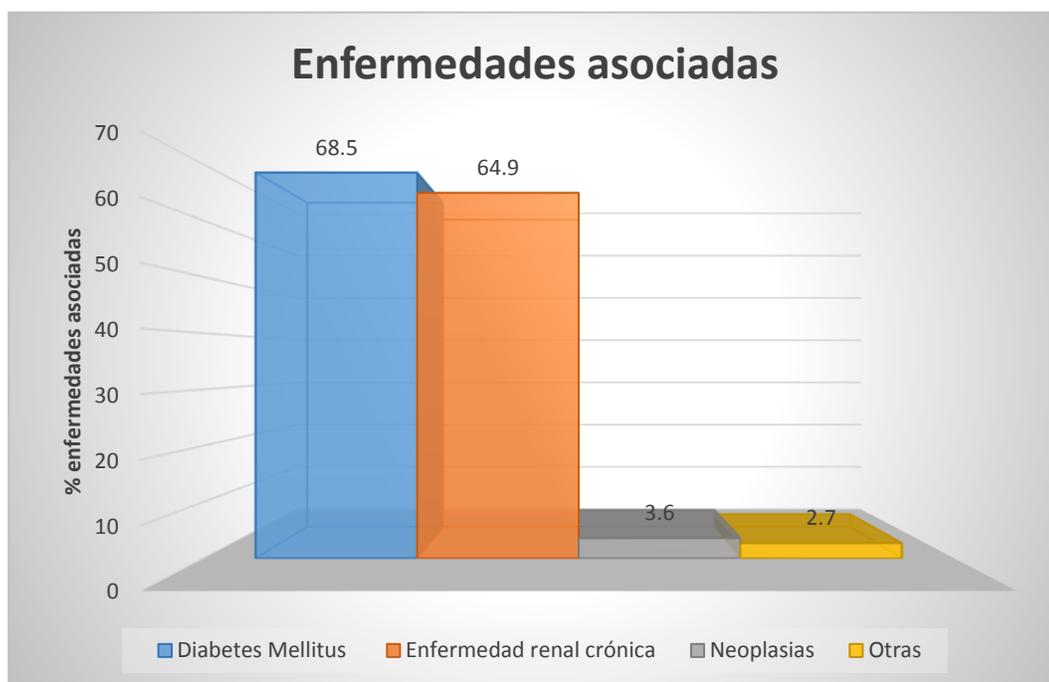


Figura 2. Se muestra el porcentaje de cada una de las enfermedades asociadas con ITU en la población estudiada

13.3 Factores de riesgo

Se estudiaron factores de riesgo asociados a la adquisición de *E. coli*, teniendo en cuenta que algunos de los pacientes presentaban más de un factor de riesgo, obteniendo así, la siguiente distribución: la presencia de diálisis se encontró en 31 (27.9%) paciente y de hemodiálisis en 6 (5.4%) pacientes. Se documentó que

existía el antecedente de internamiento en los 12 meses previos en 76 (68.5%) pacientes y en 5 (4.5%) casos existía al menos un antecedente de estancia previa en la Unidad de Terapia Intensiva. La colocación de catéter urinario se observó en un 88.9% de todos los pacientes y se presentó ITU asociado a catéter en el 44.4% de los casos.

13.4 Diagnóstico clínico de ITU

De los 111 pacientes estudiados, inicialmente se clasificó la presencia de ITU según el diagnóstico clínico realizado mediante la sintomatología del paciente y estudios de gabinete de las siguiente forma: cistitis en 98 (88.3%) pacientes, pielonefritis aguda en nueve (8.1%) pacientes, pielonefritis enfisematosa en dos (1.8%) pacientes y absceso renal en dos (1.8%) pacientes. (Figura 3).

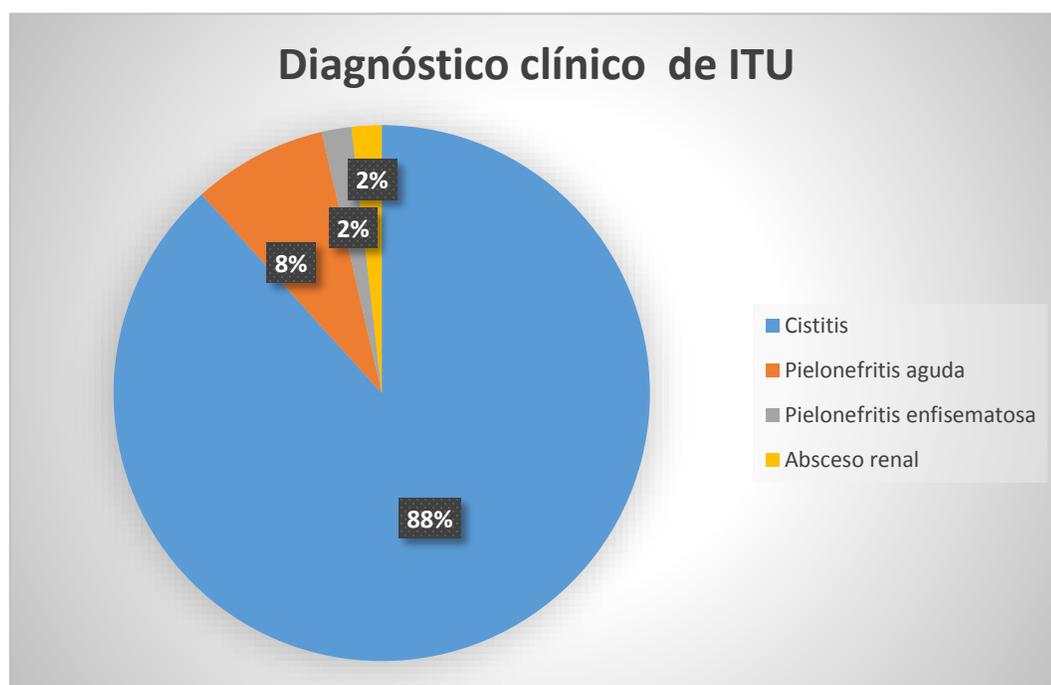


Figura 3. Se muestra el porcentaje ITU según el diagnóstico clínico.

13.5 Morbilidades urológicas.

De los 111 pacientes, 49 (46%) contaban con ultrasonido o tomografía. Dentro de estos se evidenciaron alteraciones estructurales en 20 (40%) de los pacientes, las cuales fueron las siguientes: litiasis renal en siete (14%) casos, hiperplasia prostática benigna en siete (14%) casos, vejiga neurogénica en cuatro (8%) casos, enfermedad renal poliquística en un (2%) caso y reflujo vesicoureteral en un (2%) caso. (Figura 4)

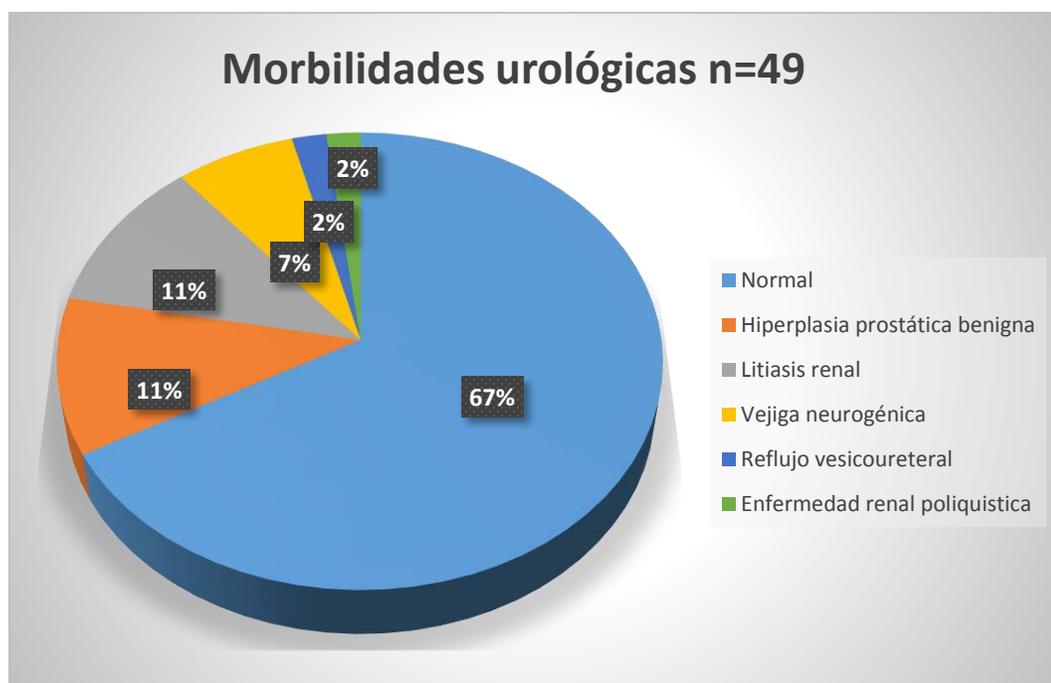


Figura 4. Se muestra el porcentaje de morbilidades urológicas observadas en pacientes con tomografía computarizada o ultrasonido renal

13.6 ITU por *E. coli* productora y no productora de betalactamasas de espectro extendido

De los 111 urocultivos positivos para *E. coli*, 84 (75.5%) correspondieron a cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), dentro de los

cuales 71 (85%) fueron asociadas a cuidados de la salud y 13 (15%) AC. Los 27 (24.5%) urocultivos restantes correspondieron a *E. coli* no BLEE, dentro de los cuales 10 (37%) fueron asociadas a cuidados de la salud (ACS) y 17 (63%) AC (Figura 5).

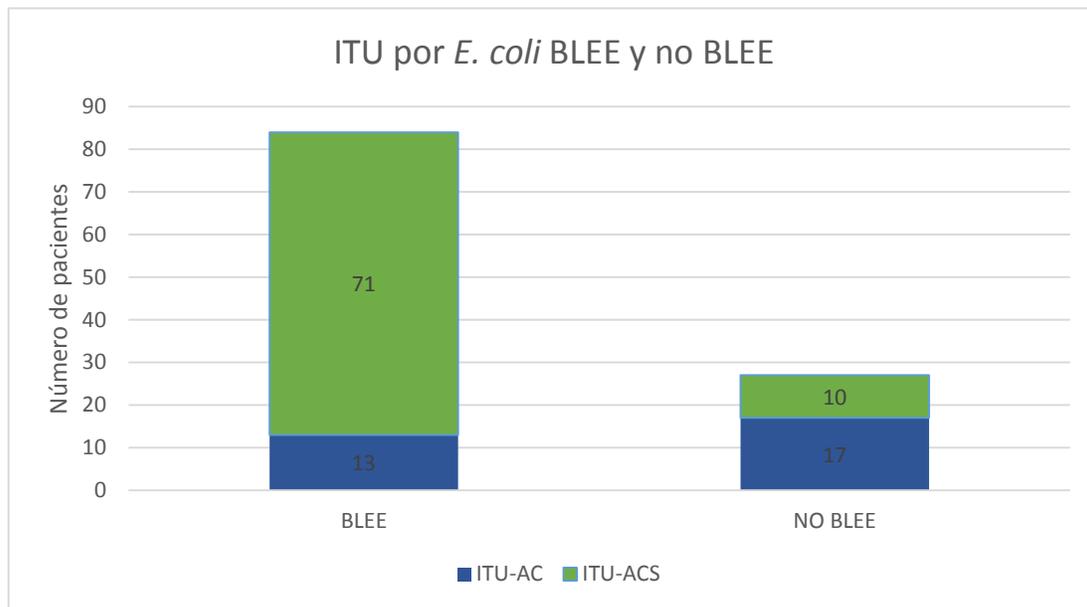


Figura 5. Se muestra el recuento de *E. coli* BLEE y no BLEE a su vez subdivididos en ACS y AC.

13.7 Predictores potenciales de colonización por *E. coli* BLEE y no BLEE

Se dividieron las ITU entre aquellas con *E. coli* BLEE y no BLEE y se observaron las características de cada una de las poblaciones. En la Tabla 8 se observan características de la población que pueden ser predictores potenciales de colonización por *E. coli* BLEE y no BLEE. Encontrándose que las variables asociadas significativamente con la adquisición de BLEE fueron ITU ACS [71 (84.5%) vs 10 (37%) $p < 0.001$] e ITU asociadas a catéter urinario [32 (38.1%) vs 4 (14.8%) $p < 0.05$].

Tabla 8. Predictores potenciales de colonización por *E. coli* BLEE y no BLEE

| | <i>Escherichia coli</i> BLEE | <i>Escherichia coli</i> no-BLEE |
|---|---------------------------------|------------------------------------|
| | n=84 | n=27 |
| Edad, años (mediana, RIC) | 55 (39-59) | 61 (46-71) |
| Sexo femenino (n/%) | 56 / 66.6 | 21 / 77.7 |
| Días de estancia (mediana, RIC) | 7 (3-12) | 7 (3-9) |
| Internamiento 12 meses previos (n/%) | 60 / 71.4 | 16 / 59.3 |
| Terapia Intensiva (n/%) | 5 / 5.9 | 0 / 0.0 |
| Diabetes Mellitus (n/%) | 61 / 72.6 | 15 / 55.6 |
| Enfermedad renal crónica (n/%) | 56 / 66.7 | 16 / 59.3 |
| Diálisis (n/%) | 26 / 31.0 | 5 / 18.5 |
| Hemodiálisis (n/%) | 6 / 7.1 | 0 / 0 |
| Catéter urinario (n/%) | | |
| Sí | 69 / 82.1 | 23 / 85.2 |
| No | 23 / 17.9 | 4 / 14.8 |
| Alteración estructural (n/%) | | |
| Sin estudio de imagen | 37 / 44 | 14 / 51.8 |
| Normal | 32 / 38.1 | 8 / 29.6 |
| Litiasis renal | 6 / 7.1 | 1 / 3.7 |
| Hiperplasia prostática | 6 / 7.1 | 1 / 3.7 |
| Vejiga neurogénica | 2 / 2.4 | 2 / 7.4 |
| Enfermedad renal poliquística | 1 / 1.2 | 0 / 0.0 |
| Reflujo vesico-ureteral | 0 / 0.0 | 1 / 3.7 |
| Tipo de ITU (n/%) | | |
| Cistitis | 71 / 84.5 | 27 / 100 |
| Pielonefritis aguda | 9 / 10.7 | 0 / 0 |

| | | |
|---|-----------|--------------------|
| Pielonefritis enfisematosa Absceso renal | 2 / 2.4 | 0 / 0 |
| ITU asociada (n/%) | | |
| ITU-ACS | 71 / 84.5 | 10 / 37.0 ¥ |
| ITU-AC | 13 / 15.5 | 17 / 63.0 |
| ITU complicada (n/%) | | |
| ITU no complicada | 42 / 50 | 19 / 70.4 |
| ITU complicada | 42 / 50 | 8 / 29.6 |
| ITU asociada a catéter (n/%) | | |
| Sí | 32 / 38.1 | 4 / 14.8 * |
| No | 52 / 61.9 | 23 / 85.2 |
| * $p < 0.05$; $¥ p < 0.001$ RIC (rango intercuartil). | | |

13.8 Predictores potenciales de colonización por *E. coli* BLEE dividido por tiempo de adquisición.

Las ITU causadas por *E. coli* BLEE se dividieron según el momento de adquisición en ACS y AC: de un total de 84 pacientes, el 15.4% correspondieron a ITU AC y un 84.5% a ITU ACS. Las características de estos pacientes se muestran en la tabla 9. La hospitalización 12 meses previos tuvo una diferencia significativa entre pacientes con infección ACS e AC (76.1% vs 46.2%, $p < 0.05$). Así mismo los pacientes con infecciones ACS tuvieron más frecuentemente el antecedente de diálisis (36.6% vs 18.5%, $p < 0.01$). La cistitis fue el tipo de ITU más frecuentemente diagnosticado en infecciones ACS (90% vs 53.8%, $p < 0.001$). Las infecciones asociadas a catéter urinario se presentaron en un 45.1% en ITU ACS ($p < 0.005$). Por último los pacientes con infecciones AC presentaron una mayor frecuencia de diabetes mellitus (100% vs 67.6%, $p < 0.05$).

Tabla 9. Predictores potenciales de *E. coli* BLEE en ITU ACS vs ITU AC

| | ITU ACS n=71 | ITU AC n=13 |
|--|---------------------|--------------------|
| Edad, años (mediana, RIC) | 59 (39-67) | 61 (45-66) |
| Sexo femenino (n/%) | 47 / 66.2 | 9 / 69.2 |
| Días de estancia (mediana, RIC) | 7 (3-12) | 5 (4-10) |
| Internamiento 12 meses previo (n/%) | 54 / 76.1 | 6 / 46.2 * |
| Terapia Intensiva (n/%) | 5 / 7 | 0 / 0.0 |
| Diabetes Mellitus (n/%) | 48 / 67.6 | 13 / 100 |
| Enfermedad renal crónica (n/%) | 50 / 70.4 | 6 / 46.2 |
| Diálisis (n/%) | 26 / 36.6 | 5 / 18.5 ** |
| Hemodiálisis (n/%) | 6 / 7.1 | 0 / 0 |
| Catéter urinario (n/%) | 60 / 84.5 | 9 / 69.2 |
| Alteración estructural (n/%) | | |
| Normal | 24 / 33.8 | 8 / 61.5 |
| Litiasis renal | 5 / 7.0 | 1 / 7.7 |
| Hiperplasia prostática | 4 / 5.6 | 2 / 15.4 |
| Vejiga neurogénica | 2 / 2.8 | 0 / 0.0 |
| Enfermedad renal poliquística | 1 / 1.4 | 0 / 0.0 |
| Reflujo vesico-ureteral | 0 / 0.0 | 0 / 0.0 |
| Tipo de ITU | | |
| Cistitis | 64 / 90.1 | 7 / 53.8 ¥ |
| Pielonefritis aguda | 6 / 8.5 | 3 / 23.1 |
| Pielonefritis enfisematosa | 0 / 0 | 2 / 15.4 |
| Absceso renal | 1 / 1.4 | 1 / 7.7 |
| ITU complicada | | |
| ITU no complicada | 37 / 52.1 | 5 / 38.5 |

| | | |
|---|-----------|-------------------|
| ITU complicada | 34 / 47.9 | 8 / 61.5 |
| ITU asociada a catéter | | |
| Sí | 32 / 45.1 | 0 / 0 \emptyset |
| No | 39 / 54.9 | 13 / 100 |
| * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; $\emptyset p < 0.005$; $\yen \ p < 0.001$ | | |

13.9 Predictores potenciales de colonización por *E. coli* no-BLEE dividido por tiempo de adquisición.

Así mismo se dividieron las ITU por *E. coli* no BLEE por momento de adquisición en ACS y AC. Las características más importantes de los 17 pacientes con *E. coli* no BLEE se muestra en la tabla 10 y en la figura 6. Los pacientes con infecciones ACS por *E. coli* no BLEE tuvieron más frecuentemente el antecedente de diálisis (40% vs 6%, $p < 0.05$). En el resto de las variables no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos.

| Tabla 10. Características generales en ITU-ACS e ITU-AC por <i>Escherichia coli</i> no-BLEE | | |
|--|----------------|---------------|
| | ITU ACS | ITU AC |
| | n=10 | n=17 |
| Edad, años (mediana, RIC) | 57 (46-67) | 63 (46-71) |
| Días de estancia (mediana, RIC) | 8 (5-14) | 5 (3-6)* |
| * $p < 0.05$ | | |

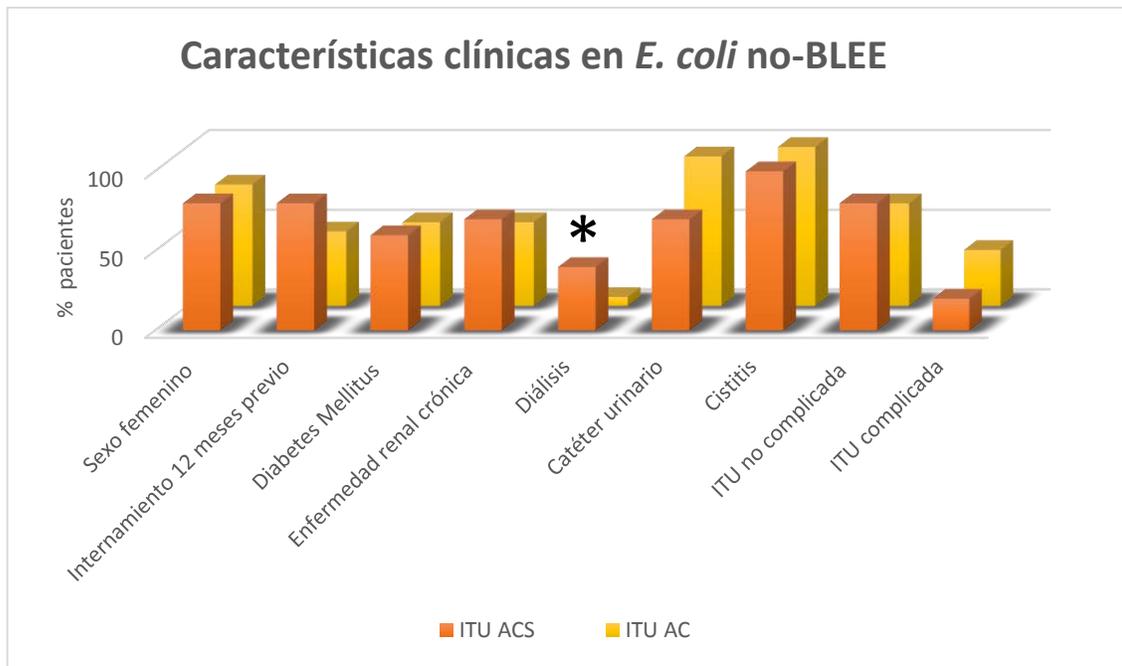


Figura 6. Se muestra la distribución de pacientes en porcentaje entre ITU. (* $p < 0.05$)

13.10 Terapia empírica

Una proporción de 109/111, es decir 98.2% de los pacientes recibieron prescripción antibiótica. El promedio de días de tratamiento empírico fue de 6, con una mediana de seis (RIC= 2-9) días. Para la terapia empírica, las quinolonas fueron usadas en 61 (55%) pacientes, cefalosporinas de tercera generación en 32 (28.8%), carbapenémicos en ocho (7.2%), penicilinas en tres (2.7%), trimetoprim-sulfametoxazol en tres (2.7%) y aminoglucósidos en dos (1.8%) pacientes. En el figura 7 se especifican el tipo de terapia empírica dividida entre *E. coli* BLEE y no BLEE.

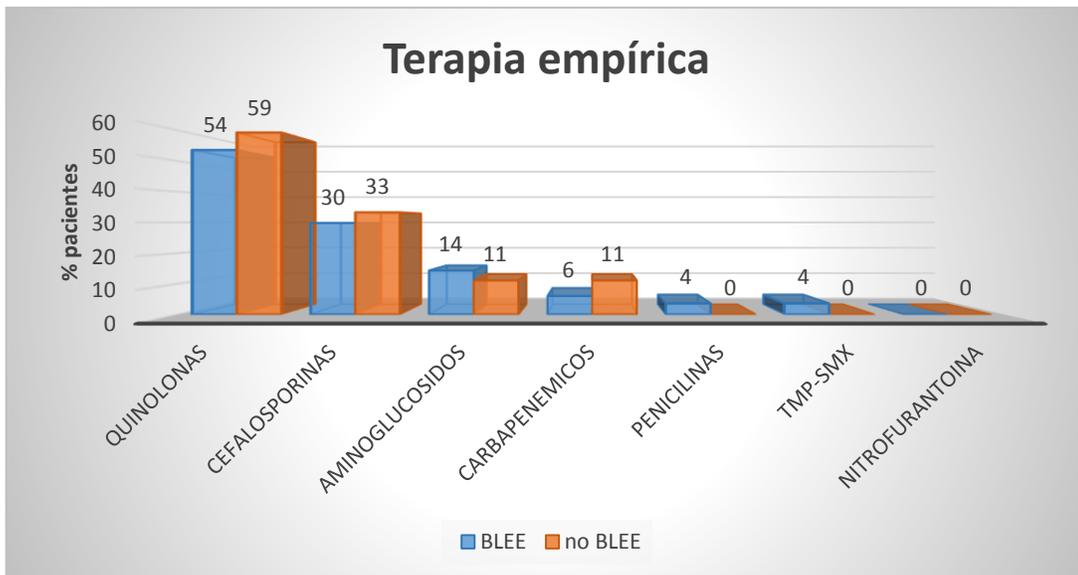


Figura 7. Se muestra el porcentaje de antibióticos usados en forma empírica para microorganismos BLEE Y no BLEE.

13.11 Susceptibilidad antimicrobiana en urocultivos con *E. coli*.

Por medio del antibiograma se describió el porcentaje de resistencias a antimicrobianos en urocultivos positivos para *E. coli* (tabla 11). Los porcentajes completos en donde se observa la susceptibilidad antimicrobiana divididos por *E. coli* BLEE y no BLEE urinaria se muestran en el figura 8 y 9.

| Tabla 11. Resistencia antimicrobiana en urocultivos con <i>E. coli</i> (n=111) | |
|---|--------------|
| Antibiótico | n (%) |
| Meropenem | 0 (0) |
| Imipenem | 0 (0) |
| Ertapenem | 1 (0.9) |
| Tigeciclina | 1 (0.9) |
| Amikacina | 2 (1.8) |
| Nitrofurantoína | 11 (9.9) |
| Moxifloxacino | 15 (13.5) |
| Tobramicina | 52 (46.8) |
| Gentamicina | 56 (50.5) |
| Trimetoprim-sulfametoxazol | 69 (62.2) |
| Ampicilina-Sulbactam | 81 (73.0) |
| Cefepime | 83 (74.8) |
| Aztreonam | 85 (76.6) |
| Ceftriaxona | 87 (78.4) |
| Cefazolina | 88 (79.3) |
| Ciprofloxacino | 97 (87.4) |
| Ampicilina | 100 (90.1) |

13.12 Susceptibilidad antimicrobiana en *E. coli* BLEE

Las ITU secundarias a *E. coli* BLEE presentan características típicas de estas cepas con resistencia a ampicilina en el 100%, a cefalosporinas en el 98.8% y a aztreonam en un 98.8%. Además se observa una tasa de resistencia del 100% a ciprofloxacino, 65.5% para trimetoprim-sulfametoxazol, 63.1% para gentamicina y 58.3% para tobramicina. Se observaron resistencias menores del 11% para nitrofurantoína. Dentro de antibióticos que muestran una mayor sensibilidad se encuentra amikacina con un 96.4% y carbapenémicos con 96.4% a 100%. El fenotipo CTX-M fue reportado en el 100% de urocultivos con cepas productoras de BLEE.

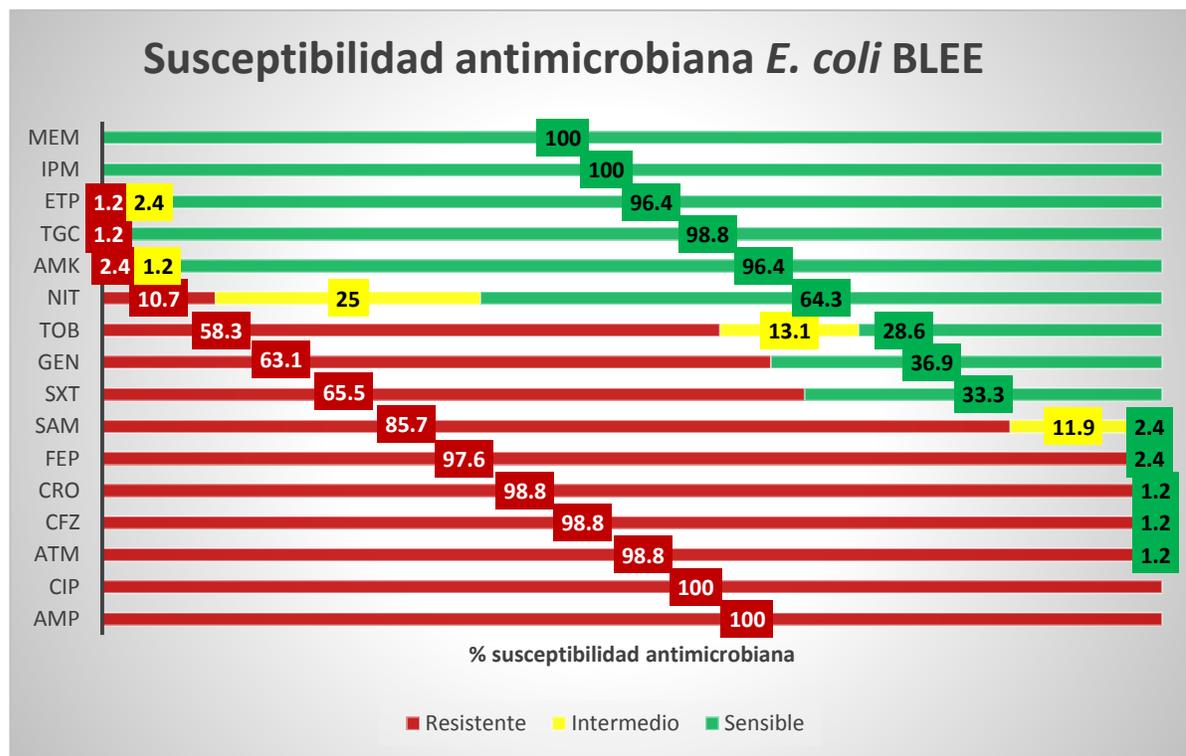


Figura 8. Susceptibilidad antimicrobiana en ITU por *E. coli* BLEE, según antibiograma. SXT (trimetoprim-sulfametoxazol), NIT (nitrofurantoína) TGC (Tigeciclina) CIP (ciprofloxacino) TOB (tobramicina) GEN (gentamicina) AMK (amikacina) MEM (Meropenem) IPM (imipenem) ATM (Aztreonam) FEP (cefepime) CRO (ceftriaxona) CFZ (ceftazidima) SAM (ampicilina-sulbactam) AMP (ampicilina)

13.13 Susceptibilidad antimicrobiana en *E. coli* no BLEE

Las ITU secundaria a *E. coli* no BLEE presentaron resistencia a ampicilina en un 59.3% y a ampicilina-sulbactam en un 33.3% Se observa una tasa de resistencia del 48.1% a ciprofloxacino y 51.9% para trimetoprim-sulfametoxazol; resistencias menores del 20% para ceftazidima y ceftriaxona. Las resistencias para nitrofurantoína fueron del 7.4%. Dentro de los antibióticos con mayor sensibilidad reportada se encuentra amikacina y carbapenémicos con sensibilidades del 100%.

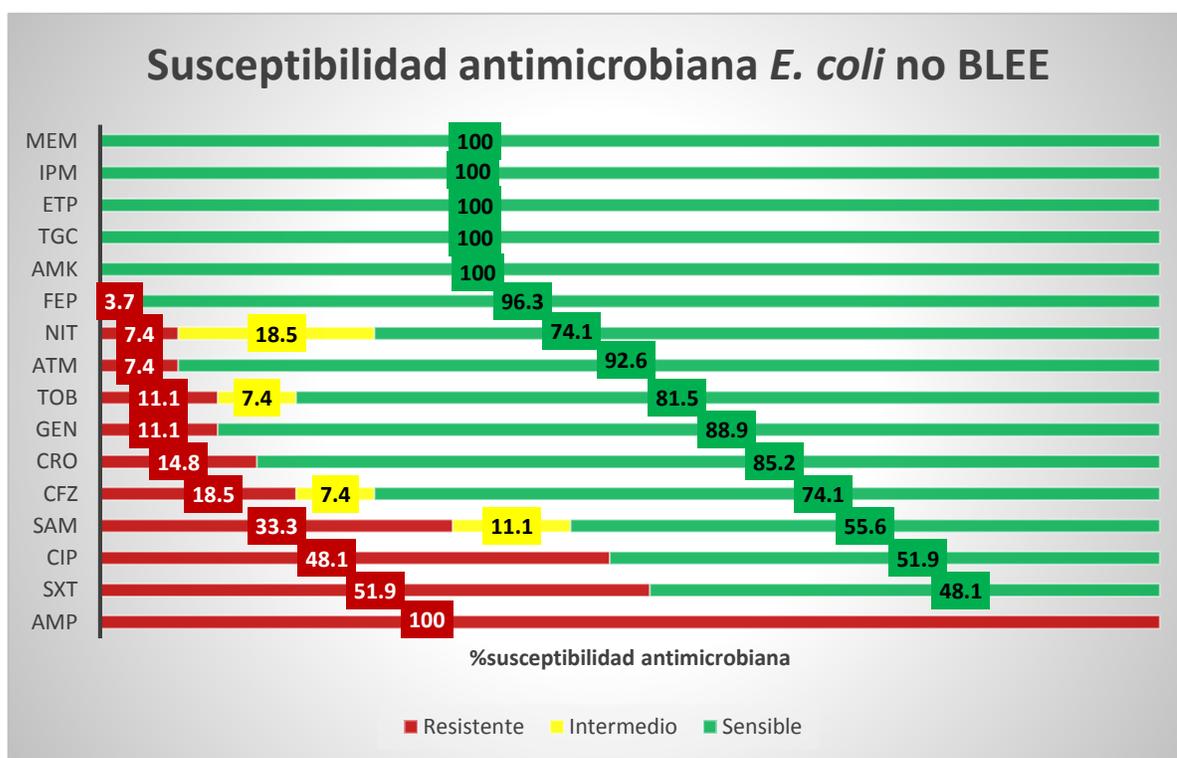


Figura 9. Susceptibilidad antimicrobiana en ITU por *E. coli* no BLEE, según antibiograma. SXT (trimetoprim-sulfametoxazol), NIT (nitrofurantoína) TGC (Tigeciclina) CIP (ciprofloxacino) TOB (tobramicina) GEN (gentamicina) AMK (amikacina) MEM (Meropenem) IPM (imipenem) ATM (Aztreonam) FEP (cefepime) CRO (ceftriaxona) CFZ (ceftazidima) SAM (ampicilina-sulbactam) AMP (ampicilina)

Así es como las tasas de resistencia a antibióticos entre *E. coli* BLEE y no BLEE tuvieron diferencias significativas entre ambos grupos para ciprofloxacino, tobramicina, gentamicina, aztreonam, ceftriaxona, cefepime, ceftazidima, ampicilina-sulbactam y ampicilina, todas con una $p < 0.001$. No existieron diferencias significativas entre ambos grupos para trimetoprim-sulfametoxazol, amikacina, tigeciclina y carbapenémicos (Tabla 12).

| Tabla 12. Tasas de resistencia antimicrobiana en aislamientos de <i>E. coli</i> BLEE y no BLEE | | |
|---|-----------------------------|--------------------------------|
| Antibiótico | <i>E. coli</i> BLEE n=84 | <i>E. coli</i> no BLEE n=27 |
| | n (%) | n (%) |
| Trimetoprim-sulfametoxazol | 55 (65.5) | 14 (51.9) |
| Nitrofurantoína | 9 (10.7) | 2 (7.4) |
| Tigeciclina | 1 (1.2) | 0 (0) |
| Ciprofloxacino | 84 (100) | 13 (48.1) ¥ |
| Tobramicina | 49 (58.3) | 3 (11.1) ¥ |
| Gentamicina | 53 (63.1) | 3 (11.1) ¥ |
| Amikacina | 2 (2.4) | 0 (0) |
| Meropenem | 0 (0) | 0 (0) ^{-a} |
| Imipenem | 0 (0) | 0(0) ^{-a} |
| Ertapenem | 1 (1.2) | 0 (0) |
| Aztreonam | 83 (98.8) | 2 (7.4) ¥ |
| Cefepime | 82 (97.6) | 1 (3.7) ¥ |
| Ceftriaxona | 83 (98.8) | 4 (14.4) ¥ |
| Ceftazidima | 83 (98.8) | 5 (18.5) ¥ |
| Ampicilina-sulbactam | 72 (85.7) | 9 (33.3) ¥ |

| | | |
|---|----------|-------------|
| Ampicilina | 84 (100) | 16 (59.3) ¥ |
| ¥ $p < 0.001$ -ª = no se calcula ningún estadístico, porque la variable es una constante. Se muestra el porcentaje de resistencias a cada uno de los antimicrobianos analizados en el antibiograma | | |

13.14 Resistencia antimicrobiana en *E. coli* ACS y AC.

De los 111 pacientes en estudio, se observó el porcentaje de resistencias en *E. coli* divididas por ITU ACS y AC (Figura 10). Se observó mayor porcentaje de resistencias en infecciones ACS, con diferencias significativas en antibióticos tales como ciprofloxacino, ampicilina-sulbactam, ceftazidima, ceftriaxona, aztreonam y cefepime ($p < 0.001$), gentamicina ($p < 0.005$) y ampicilina ($p < 0.05$). Los porcentajes de resistencias menores se observan para nitrofurantoína siendo del 9.9% y 10% en infecciones ACS y AC respectivamente; así como en la resistencia de antimicrobianos en ITU ACS para amikacina y ertapenem del 1.2%. No se observan resistencias para meropenem e imipenem.

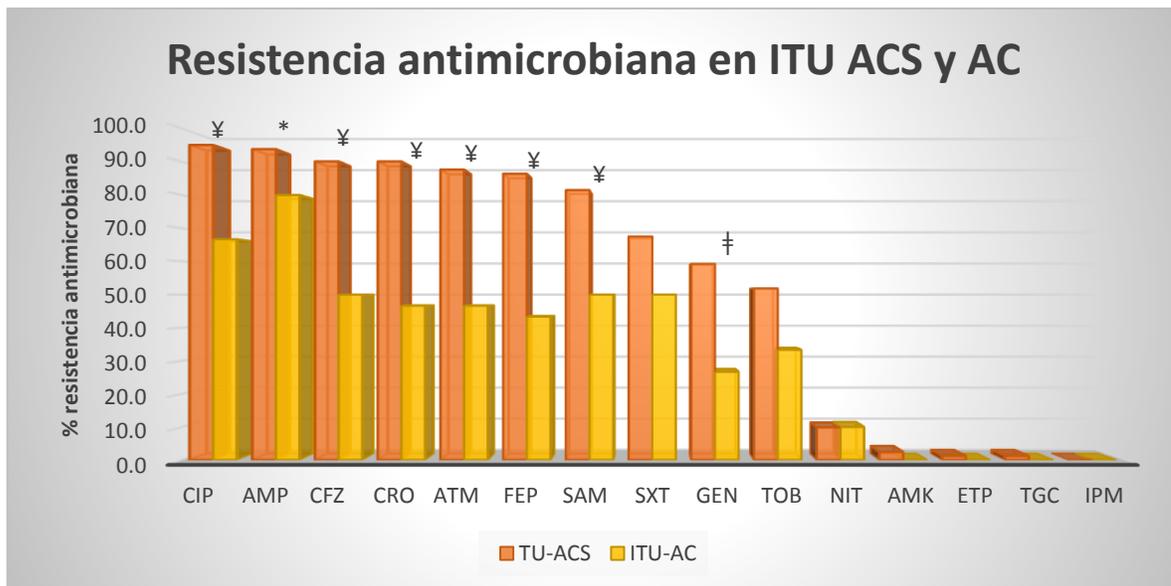


Figura 10. Resistencia antimicrobiana en ITU por *E. coli* ACS y AC, según antibiograma. SXT (trimetoprim-sulfametoxazol), NIT (nitrofurantoína) TGC (Tigeciclina) CIP (ciprofloxacino) TOB (tobramicina) GEN (gentamicina) AMK (amikacina) MEM (Meropenem) IPM (imipenem) ATM (Aztreonam) FEP (cefepime) CRO (ceftriaxona) CFZ (ceftazidima) SAM (ampicilina-sulbactam) AMP (ampicilina)

* $p < 0.05$, ¥ $p < 0.001$

13.15 Terapia antimicrobiana específica

Respecto al cambio de antimicrobiano una vez obtenido el antibiograma, se observó que este se realiza en un 47.6% de los pacientes con *E. coli* BLEE y en 85.2% de los pacientes con *E. coli* no BLEE ($p<0.001$). Los antibióticos que se usan más frecuentemente posterior a antibiograma fueron aminoglucósidos (BLEE=21.4%; no-BLEE= 18.5%), carbapenémicos (BLEE= 19%; no-BLEE= 7.4%) y nitrofurantoína (BLEE=6%; no-BLEE=7.4%) sin encontrar diferencias entre los grupos para cada uno de ellos (Tabla 7).

Tabla 7. Antibióticos utilizados antes y después de resultado de urocultivo

| | | <i>E. coli</i> BLEE n=84 n(%) | <i>E.coli</i> no-BLEE n=27 n(%) |
|-------------------------------------|-----------------|-------------------------------------|---------------------------------------|
| Antibiótico ajustado a antibiograma | Sí | 40 (47.6) | 23 (85.2) ¥ |
| | No | 44 (52.4) | 4 (14.8) |
| Cambio a antibiótico específico | Carbapenémicos | 16 (19.0) | 2 (7.4) |
| | Aminoglucósidos | 18 (21.4) | 5 (18.5) |
| | Nitrofurantoína | 5 (6.0) | 2 (7.4) |
| | Quinolonas | 3 (3.6) | 2 (7.4) |
| | TMP-SXM | 3 (3.6) | 1 (3.7) |
| | Penicilinas | 1 (1.2) | 0 (0.0) |
| | Cefalosporinas | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| ¥ $p<0.001$ | | | |

13.16 Motivo de egreso.

Dentro de las causas de egreso de los 111 pacientes estudiados con ITU por *E. coli*, tuvieron egreso por mejoría del 67.9% y defunción en un 32.1% de estos pacientes (Figura 11).

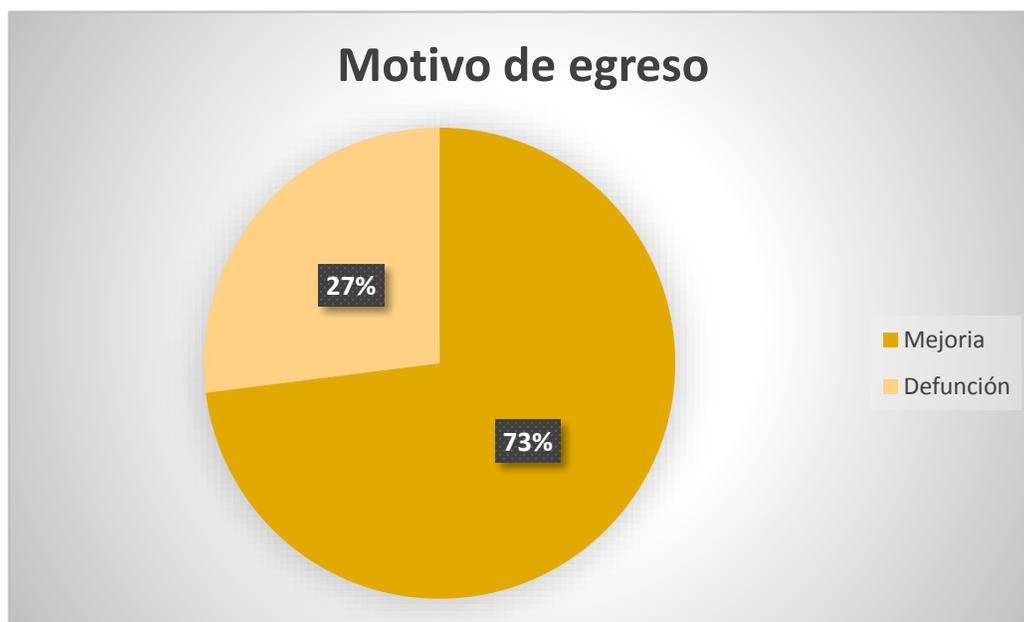


Figura 11. Se muestra el porcentaje del motivo de egreso de los 111 pacientes estudiados

Cuando se estudia el motivo de egreso dividido por *E.coli* BLEE y no BLEE se observa una diferencia significativa, con una frecuencia mayor de mejoría en pacientes con *E. coli* no BLEE (88.1% vs 67.9%; $p < 0.05$) (Tabla 8).

| Tabla 8. Motivo de egreso entre <i>E. coli</i> BLEE y no BLEE | | |
|---|-----------------------------|--------------------------------|
| | <i>E. coli</i> BLEE n=84 | <i>E. coli</i> no-BLEE n=27 |
| | n(%) | n(%) |
| Mejoría | 57 (67.9) | 24 (88.9) * |
| Defunción | 27 (32.1) | 3 (11.1) |
| * $p < 0.05$ | | |

14 ANÁLISIS

El Hospital de Especialidades de la Ciudad de México “Dr. Belisario Domínguez”, entro en funcionamiento en el año 2005, y en todo este tiempo, por primera vez se ha estudiado a *E. coli*, una enterobacteria que conlleva una importante relevancia epidemiológica. Así, este estudio nos ha ayudado a conocer más acerca de las características clínicas en esta población y la susceptibilidad antimicrobiana de estos microorganismos.

La mayor parte de los aislamientos de *E. coli* encontrados fueron en mujeres, con porcentajes similares a los reportados en otros estudios como uno hecho en México (75.6%) [15] y en otros países como en Nicaragua (75.8%) [16], Suecia (73.1%) [17] y Kuwait (73%) [18]. Así mismo se observó una mediana de edad similar a otros estudios, con lo que queda claro que los cambios asociados con la edad de la inmunidad innata y adaptativa pueden incrementar la susceptibilidad a infecciones. Múltiples comorbilidades médicas a menudo incrementan el riesgo de hospitalización, en adición a la necesidad de procedimientos invasivos, cateterización urinaria a corto y largo plazo, lo que conlleva a tener mayor riesgo de adquirir microorganismos multirresistentes.

En nuestra población dentro de las enfermedades asociadas, se observaron aquellas reportadas en otras publicaciones como Diabetes Mellitus y Enfermedad renal crónica, siendo las más frecuentemente encontradas. Otras que se han visto que también son importantes factores de riesgo para la adquisición de ITU, como son enfermedades de la colágena o neoplasias [19], son menos comunes en nuestro hospital, debido entre otras cosas, a que no contamos con servicios específicos encargados de estos pacientes que podrían aportar una población más significativa. Un estudio hecho por Osthoff y colaboradores en Australia, identificaron otros factores de riesgo para la adquisición de BLEE en ITU como antecedentes de viajes previos, la exposición previa a antibióticos, residir en casa de cuidados y días de estancia hospitalaria desde la admisión hasta la toma de

cultivo [19]; sin embargo, en este estudio no se pudieron hacer ese tipo de correlaciones por falta de este tipo de información en los expedientes revisados.

La colocación de catéter urinario estuvo presente en una gran proporción de pacientes con infección por *E. coli* y estuvo asociada a las infecciones relacionadas con los cuidados de la salud. Otros estudios han encontrado que la mortalidad es significativamente más alta en pacientes cateterizados [20], mientras que en la población estudiada no encontramos ese factor. En Estados Unidos Espadafino y colaboradores, encontraron una proporción de ITU asociada a catéter urinario por *E. coli* BLEE del 12.2% [21], ligeramente mayor que lo reportado en un estudio previo hecho en Turquía que incluía tanto pacientes cateterizados como no cateterizados y que fue del 7.9% [22], pero mucho menor a lo visto en nuestro estudio. Esto nos hace reflexionar acerca de la necesidad de implementar estrategias para reducir el riesgo de infección como acortar la duración de la cateterización, reforzar la higiene de manos y técnicas asépticas adecuadas para la colocación de dispositivos, ya que son cruciales para prevenir este tipo de infecciones.

Dentro de los diagnósticos clínicos reportados para ITU, la cistitis fue el más frecuente. La baja frecuencia de las ITU altas, puede deberse a que la terapia antimicrobiana sistémica generalmente esteriliza la orina en cuestión de minutos [23], a que las infecciones pueden estar localizadas en la corteza renal o espacio perirrenal o a que la infección es proximal a una obstrucción completa en el tracto urinario.

A nivel mundial y en especial en América Latina, el problema emergente de los patógenos productores de betalactamasas ha incrementado. Los reportes de los estudios SENTRY 2008-2010, SMART 2008-2009 y TEST 2004-2010, en donde se revisa la epidemiología de las infecciones nosocomiales causadas por enterobacterias productora de BLEE en Latinoamérica, demuestran que la frecuencia de *E. coli* BLEE ha sido más alta en México (SENTRY 48%, SMART 41%, TEST 38%), Honduras (SMART 40%), Ecuador (SMART 36%), Chile

(SENTRY 24%, SMART 30% y TEST 35%) y Guatemala (SMART 30% y TEST 31%) [24].

En nuestro estudio se observó una proporción de *E. coli* BLEE del 18.6% de los 450 urocultivos que resultaron positivos. Esto se relaciona con la literatura, ya que se ha visto que la prevalencia puede variar del 1.7% a 20.8% [24]. En el 2009, Arreguín y colaboradores, en la Ciudad de México, reportaron un porcentaje de producción de BLEE en aislamientos de *E. coli* adquiridos de forma ambulatoria en un 9.4%. En el 2011 Navarro y colaboradores, encontraron en Sonora una proporción de *E. coli* BLEE ACS del 31.8% y AC del 14.4% [25], teniendo en nuestro estudio una mayor porcentaje, lo cual sugiere un incremento sustancial de este microorganismo en nuestro país. En otras naciones como en Suecia, [17] la prevalencia de BLEE es más baja, aunado con un uso menor de antibióticos; en Korea, un estudio realizado en este año reportó que de todos los aislamientos por *E. coli* BLEE en ITU, un 12% fue AC, 46.5% ACS y 41.5% adquirida en el hospital [26], resultados que son muy similares a nuestro estudio.

En años recientes varios estudios han mostrado que los patógenos multirresistentes como *E. coli* BLEE son responsables no solo de infecciones ACS, sino también AC. Cuando analizamos las asociaciones entre *E. coli* BLEE y el tiempo de adquisición de la infección (ACS o AC) se encuentran que el antecedente de hospitalización 12 meses previos, infección asociada a catéter y diálisis tuvieron diferencias significativas para pacientes con infecciones ACS en comparación con AC. En cambio el factor asociado con la adquisición de *E. coli* BLEE en infecciones AC fue la presencia de diabetes mellitus. Otros estudios, además encontraron asociaciones con el uso de antibióticos como quinolonas, cefalosporinas, antibióticos beta-lactámicos [27].

Otro aspecto importante que hay que recalcar es que las cepas de *E. coli* productoras de BLEE demuestran varios tipos de genotipos, siendo CTX-M uno de los más frecuentes, el cual, inicialmente fue visto en infecciones AC y que ahora han llegado a ser ampliamente prevalente en el mundo. En nuestro estudio

se observó una frecuencia del 100% para el genotipo de resistencia CTX-M, independientemente si este fue AC o ACS, que es muy similar a un estudio realizado en Libia en este año y que también reportó una ocurrencia de este genotipo en un 100% de aislamientos de BLEE [28]; anteriormente en España en el 2006, se reportó que la presencia del genotipo TEM en betalactamasas plasmáticas era el más frecuente en un 60% [29].

Con respecto a los aislamientos de *E. coli* AC, se observa menor resistencia a agentes antimicrobianos, que podría traducirse en mejores resultados en cuanto al tratamiento; aunque hay que poner énfasis en que las resistencias para ampicilina y ciprofloxacino permanecen incrementadas, con lo que hacen que ya no sean antibióticos de primera elección y se limite su uso. Con lo que respecta a trimetoprim-sulfametoxazol, según la literatura, antes de los años 90's las resistencias eran del 0-5%, alcanzando en el 2001 resistencias del 7% al 18% [30]. Nuestro estudio mostró una resistencia del 50%, inferior a ciprofloxacino y ampicilina, pero suficientemente alta como para descartar este antibiótico como una adecuada opción terapéutica. Nosotros sugerimos, como primera opción de tratamiento en nuestro hospital para ITU bajas no complicadas, la utilización de nitrofurantoína, ya que de todos los antimicrobianos vía oral, fue el que tuvo las menores tasas de resistencia (10%). Es importante recalcar que de acuerdo a las resistencias locales, debemos de evitar antibióticos con resistencias superiores al 20% [30].

La fosfomicina como una opción empírica terapéutica en ITU, es ideal en pacientes con enfermedad renal o hepática, ya que una dosis única de 3g no requiere ningún tipo de ajuste en estos pacientes y las tasas de resistencia son raras. Además muchas especies resistentes a otros antibióticos incluyendo *E. coli* BLEE, son susceptibles a fosfomicina [31]. Arreguín y colaboradores reportaron en nuestro país una tasa de resistencia para fosfomicina menor del 1%, y en otros países se reportaron sensibilidades similares, por ejemplo en Tokio fue del 94.9% [26], en Libia del 100% [28]. Un metanálisis realizado en el

2010 que involucró pacientes con cistitis tratados con fosfomicina versus otros antibióticos, concluyó que en la era de altas tasas de resistencia a antibióticos, la fosfomicina es una alternativa terapéutica valiosa en el tratamiento de cistitis en mujeres y ancianos [32]. Sería un logro significativo incluir este medicamento en el cuadro básico, a fin de mejorar las opciones terapéuticas en nuestra población.

En aislamientos de *E. coli* ACS, significativamente observamos mayor resistencia a antimicrobianos. Ciprofloxacino es reportado como el antimicrobiano con mayor porcentaje de resistencia, seguido de penicilinas y cefalosporinas con porcentajes que rebasan el 80%; trimetoprim-sulfametoxazol, gentamicina y tobramicina con porcentajes entre el 50% y 70% y nitrofurantoína con resistencias menores del 10%. Todo esto se traduce en infecciones urinarias de difícil tratamiento y en que, cuando se presenten cuadros más severos, como bacteriemias, sepsis y choque séptico, causarán mayor mortalidad relacionada con su mayor gravedad y especialmente con un tratamiento empírico inadecuado. Esto se demuestra en un estudio realizado por Kang y colaboradores quienes reportaron una tasa de mortalidad a 30 días del 10.9% en pacientes con bacteriemia de inicio en la comunidad causada por *E. coli* BLEE, teniendo como factores de riesgo independientes la presencia de sepsis severa y choque séptico [33]. Para este tipo de pacientes en nuestro hospital, sugerimos idealmente toma de cultivos de orina ante el diagnóstico de ITU ACS y dentro de las opciones terapéuticas empíricas se podrá considerar a la nitrofurantoína en casos de ITU bajas como ya se mencionó y a amikacina o algún carbapenémico como imipenem o meropenem en casos de ITU altas por sus tasas de resistencia del 3% y 0% respectivamente. Actualmente el cuadro básico de nuestro hospital no cuenta con carbapenémicos que puedan utilizarse de manera ambulatoria, como ertapenem, el cual idealmente debe de tener vigilancia estrecha en cuanto a la administración para evitar el riesgo de carbapenemasas. Posterior al resultado de urocultivo y dependiendo de la evolución clínica podremos realizar desescalamiento antimicrobiano.

La literatura internacional ha insistido acerca del problema en el incremento de cepas productoras de betalactamasas, que incrementan la tasa de resistencia en uropatógenos. Es por ello que es necesario la revisión de las guías de tratamiento empírico para ITU a fin de modificar tratamientos y posiblemente volver a utilizar antimicrobianos que parecían estar obsoletos y que ahora podrían ser buenas opciones terapéuticas.

Para finalizar, mencionaremos que este trabajo cuenta con algunas limitaciones que impidieron el estudio de otras áreas; como por ejemplo, la falta de estudios de imagen en todos los pacientes que conllevo a deficiencias en la información acerca de asociaciones entre las alteraciones estructurales y la adquisición de cepas productoras de BLEE. El historial clínico plasmado en los expedientes, en muchas ocasiones no contaba con información acerca de antibioticoterapia previa, un dato que aporta información vital para la evaluación de cualquier paciente, especialmente en aquellos que ingresan por algún proceso infeccioso y que en muchas ocasiones reciben antibioticoterapia previa al ingreso.

15 CONCLUSIONES

La situación que enfrenta nuestro hospital respecto a este tema es un reto debido al incremento de uropatógenos productores de betalactamasas, que limita las opciones terapéuticas.

Es de vital importancia que cuando evaluemos pacientes con ITU más factores de riesgo como hospitalizaciones previas, diabetes mellitus, diálisis, hemodiálisis y colocación de catéter urinario, conozcamos que son potenciales elementos para la adquisición de cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido. Así mismo, es necesario la realización de un adecuado interrogatorio con documentación de terapia antibiótica previa, que puede ser otro factor de riesgo para la adquisición de BLEE.

Es conveniente considerar la realización de estudios de imagen en pacientes con factores de riesgo, a fin de descartar otras complicaciones.

La elección de un régimen antibiótico sensible es esencial. En los casos de ITU baja no complicada o AC, de acuerdo a los hallazgos de este trabajo se puede recomendar un esquema con nitrofurantoína por 5 días como tratamiento empírico de primera elección. Otra opción terapéutica podría ser la fosfomicina, especialmente en pacientes con enfermedad renal crónica con depuración renal menor de 40 ml/min, ya que la nitrofurantoína se encuentra contraindicada en este tipo de pacientes. No obstante, lo anterior no es posible en nuestra Institución ya que no disponemos de este medicamento en el cuadro básico.

En los casos de ITU baja complicada o ACS el riesgo de falla terapéutica es mayor. La utilización de nitrofurantoína en caso de ITU bajas complicadas podría ser una opción empírica terapéutica. Al presentarse un caso así, recomendamos la realización inicial de un urocultivo para la posterior evaluación con antibiograma.

En casos de ITU altas, sean no complicadas o complicadas, no se deberá usar nitrofurantoína, debido a su poca penetración a nivel tisular. En estos casos, el

uso parenteral de amikacina en pacientes hospitalizados deberá ser el tratamiento de elección y una vez teniendo el resultado del antibiograma, el cambio a antibióticos orales susceptibles podrá realizarse. Otras opciones terapéuticas adecuadas en este tipo de pacientes puede ser el ertapenem, pero actualmente no se encuentra en el cuadro básico de nuestro hospital.

17 BIBLIOGRAFÍA

- [1] M. S. W. Z. R., «Extended-spectrum b-lactamase-producing Gram-negative pathogens in community-acquired urinary tract infections an increasing challenge for antimicrobial therapy,» *Infection*, vol. 39, nº 4, pp. 333-340, 2011.
- [2] P. Bours, Polak, H. A.I.M, E. Delgado, A. Jarquin y A. Matute, «Increasing resistance in community-acquired urinary tract infections in Latin America, five years after the implementation of national therapeutic guidelines,» *International Journal of Infectious Diseases*, nº 14, p. e770–e774, 2010.
- [3] A. Wang, P. Nizran y M. Malone, «Urinary Tract Infections,» *Prim Care Clin*, nº 40, p. 687–706, 2013.
- [4] S. S. Takhar y G. J. Moran, «Diagnosis and Management of Urinary Tract Infection in the Emergency Department and Outpatient Settings,» *Infect Dis Clin N Am*, nº 28, p. 33–48, 2014.
- [5] T. A. Rowe y M. Juthani-Mehta, «Diagnosis and Management of Urinary Tract Infection in Older Adults,» *Infect Dis Clin N Am* 28, nº 28, p. 75–89, 2014.
- [6] K. Gupta y N. Bhadelia, «Pathogens Resistant to Antibacterial Agents,» *Infect Dis Clin N Am*, nº 23, p. 817–845, 2009.
- [7] M. Grabe, T. Bjerklund-Johansen, H. Botto, M. Çek, K. Naber, R. Pickard, P. Tenke, F. Wagenlehner y B. Wullt, «Guidelines on Urological Infections,» *EAU Guidelines*, pp. 8-106, 2013.
- [8] L. E. Nicolle, «Urinary Tract Infection,» *Crit Care Clin*, nº 29, p. 699–715, 2013.
- [9] R. Rubin, E. Shapiro y A. VT, «Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. Infectious Diseases Society of America and the Food and Drug Administration,» *Clin Infect Dis*, vol. 15, nº 1, pp. S216-2127, 1992 .

- [10] R. Rubin, E. Shapiro, A. VT y e. al, «General guidelines for the evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of UTI,» *The European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, pp. 294-310, 1993.
- [11] K. Naber, «Experience with the new guidelines on evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infections,» *Int J Antimicrob Agents*, vol. 11, nº 3-4, pp. 189-196, 1999 .
- [12] M. Grover, J. Bracamonte y K. A. , «Assessing adherence to evidence-based guidelines for the diagnosis and management of uncomplicated urinary tract infection,» *Mayo Clin Proc* , vol. 82, nº 2, p. 181–185., 2007.
- [13] E. J. Dielubanza, D. J. Mazur y A. J. Schaeffer, «Management of Non-catheter associated Complicated Urinary Tract Infection,» *Infect Dis Clin N Am* , nº 28, p. 121–134, 2014.
- [14] K. Gupta y N. Bhadelia, «Management of Urinary Tract Infections from Multidrug- Resistant Organisms,» *Infect Dis Clin N Am*, nº 28, p. 49–59, 2014.
- [15] F. Páramo-Rivas, A. Tovar-Serrano y Rendón-Macías, «Resistencia antimicrobiana en pacientes con infección de vías urinarias hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Nuevo Sanatorio Durango, de enero a diciembre de 2013,» *Med Int Méx* , nº 31, pp. 34-40., 2015.
- [16] P. Bours, R. Polak, A. Hoepelman, E. Delgado, A. Jarquin y A. Matute, «Increasing resistance in community-acquired urinary tract infections in Latin America, five years after the implementation of national therapeutic guidelines,» *International Journal of Infectious Diseases*, nº 14, p. 770–74, 2010.
- [17] S. Meier, R. Weber, R. Zbinden y C. Ruef, «Extended-spectrum b-lactamase-producing Gram-negative pathogens in community-acquired urinary tract infections: an increasing challenge for antimicrobial therapy,» *Infection* , nº 39, p. 333–40, 2011 .
- [18] K. Benwan, N. A. Sweih y V. Rotimi, «Etiology and Antibiotic Susceptibility Patterns of Community- and Hospital-Acquired Urinary Tract Infections in a General Hospital in Kuwait,» *Med Princ Pract* , nº 19, p. 440–46, 2010.
- [19] M. Osthoff, S. McGuinness, A. Wagen y D. Eisen, «Urinary tract infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Gram-negative bacteria: identification of risk factors and outcome predictors in an

Australian tertiary referral hospital,» *International Journal of Infectious Diseases*, nº 34, pp. 79-83, 2015.

- [20] D. Vincitorio, P. Barbadoro y L. Pennacchietti, «Risk factors for catheter-associated urinary tract infection in Italian elderly,» *American Journal of Infection Control*, nº 42, pp. 898-901, 2014.
- [21] J. Spadafino, B. Cohen, J. Liu y E. Larson, «Temporal trends and risk factors for extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in adults with catheter-associated urinary tract infections,» *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, nº 3, p. 39, 2014 .
- [22] H. Arslan, O. K. Azap, O. Ergonul y F. Timurkaynak, «Risk factors for ciprofloxacin resistance among *Escherichia coli* strains isolated from community-acquired urinary tract infections in Turkey,» *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* , nº 56, p. 914–18, 2005 .
- [23] N. Lindsay, «Urinary Tract Infection,» *Crit Care Clin* , nº 29, p. 699–715, 2013.
- [24] A. M. Guzmán-Blanco, J. A. Labarcab, M. V. Villegasc y E. Gotuzzod, «Extended spectrum b-lactamase producers among nosocomial Enterobacteriaceae in Latin América,» *The Brazilian Journal of Infection Disease*, 2014.
- [25] M. Navarro-Navarro, R. Robles-Zepeda, A. Garibay-Escobar y E. Ruiz-Bustos, «*Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* comunitarias y hospitalarias productoras de β -lactamasas en hospitales de Hermosillo, Sonora,» *Salud Publica Mex* , nº 53, pp. 341-344, 2011.
- [26] Y. Cho, S. Jung, H. Chung, H. Yu y et.al, «Antimicrobial susceptibilities of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in health care-associated urinary tract infection: pneumoniae in health care-associated urinary tract infection: focus on susceptibility,» *Int Urol Nephrol*, pp. DOI 10.1007/s11255-015-1018-9, 2015.
- [27] E. Yilmaz, H. Akalin, O. S y e. al, «Risk factors in community acquired/onset urinary tract infection due to extended-espectrum bata-lactamasa-producing *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*,» *J Chemoter*, nº 20, pp. 581-5, 2008.

- [28] Z. Daoud, E. Salem Sokhn, K. Masri, G. Matar y S. Doron, «Escherichia coli isolated from urinary tract infections of Lebanese patients between 2005 and 2012: epidemiology and profiles of resistance,» *Front. Med.* , n° 10.3389/fmed.2015.00026, p. 2:26, 2015.
- [29] E. Calbo, V. Romani, M. Xercavins, L. Gómez, C. Vidal y S. Quintana, «Risk factors for community-onset urinary tract infections due coli harbouring extended-spectrum beta-lactamase,» *J Antimicrob Chemother*, n° 57, pp. 780-3, 2006.
- [30] T. Hooton, R. Besser, B. Foxman, T. Fritsche y L. Nicolle, «Acute Uncomplicated Cystitis in an Era of Increasing Antibiotic Resistance: A Proposed Approach to Empirical Therapy,» *Clinical Infectious Diseases* , n° 39, p. 75–80, 2004.
- [31] A. Shepherd y P. Pottinger, «Management of Urinary Tract Infections in the Era of Increasing Antimicrobial Resistance,» *Med Clin N Am* , n° 97 , p. 737–57, 2013.
- [32] M. Falagas, E. Vouloumanou, A. Trogias y et.al, «Fosfomycin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials,» *J Antimicrob Chemother*, n° 65, pp. 1862-77, 2010.
- [33] C. Kang, Y. Wi, K. Ko, D. Chung, K. Peck, N. Lee y J. Song, «Outcomes and risk factors for mortality in community-onset bacteremia caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli, with a special emphasis on antimicrobial therapy.,» *Scand J Infect Dis.*, vol. 7, n° 45, pp. 519-25, 2013 .
- [34] C. E. Chenoweth y S. Saint, «Urinary Tract Infections,» *Infect Dis Clin N Am* , n° 25, p. 103–115, 2011.
- [35] L. Neshor, V. Novack, K. Riesenbergr y F. Schlaeffer, «Regional community-acquired urinary tract infections in Israel: diagnosis, pathogens, and antibiotic guidelines adherence: A prospective study,» *International Journal of Infectious Diseases*, n° 11, p. 245—250, 2007.
- [36] T. Hooton, S. Bradley, D. Cardenas, R. Colgan, S. Geerlings, J. Rice, S. Saint, A. Schaeffer, P. Tambayh, P. Tenke y L. Nicolle, «Diagnosis, Prevention, and Treatment of Catheter-Associated Urinary Tract Infection in Adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America,» *Clinical Infectious Diseases*, n° 50, p. 625–663, 2010.

- [37] P. Pappas, «Laboratory in the diagnosis and management of urinary tract infections.,» *Med Clinic North Am*, vol. 75, nº 2, p. 313, 1991.
- [38] B. S, N. BK y S. DL, «Does this woman have an acute uncomuncomplicated urinary tract infection?,» *JAMA*, vol. 287, nº 20, p. 2701–2710, 2002.
- [39] M. Wilson y L. Gaido, «Laboratory Diagnosis of Urinary Tract Infections,» *Clinical Infectious Diseases*, vol. 38, p. 1150–8, 2004.

18 ANEXOS

18.1 Hoja de recolección de datos



Secretaría de Salud del Distrito Federal

Hospital de Especialidades de la Ciudad de México
"Dr. Belisario Domínguez"



ANEXO 1 HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS Cuestionario de Recolección de datos

Ficha de Identificación

| | | | | | | | |
|------------|-------------------------------------|------------------------------------|--------------------------|------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Nombre: | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | Nacimiento | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| | <small>Paterno</small> | <small>Materno</small> | <small>Nombre(s)</small> | | <small>dd</small> | <small>mm</small> | <small>aaaa</small> |
| Sexo | <input type="text" value="Hombre"/> | <input type="text" value="Mujer"/> | | Edad | <input type="text"/> | | |
| | | | | | <small>años</small> | | |
| Expediente | <input type="text"/> | Servicio | <input type="text"/> | Cama | <input type="text"/> | Fecha | <input type="text"/> |
| | | | | | | MI | <input type="text"/> |

| | | | | | | | | | | | |
|------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-----------------|----------------------|----------------------|----------------------|--------------|----------------------|-------------|---------|
| Ingreso Hospital | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | Egreso Hospital | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | Días totales | <input type="text"/> | Egreso por: | M /D /V |
| | <small>dd</small> | <small>mm</small> | <small>aaaa</small> | | <small>dd</small> | <small>mm</small> | <small>aaaa</small> | | | | |

Comorbilidades

| Comorbilidades | SI | NO | Anormalidades de tracto urinario | SI | NO |
|----------------------------------|-----------|-----------|--|-----------|-----------|
| Diabetes Mellitus | SI | NO | Litiasis renal | | |
| Enfermedad renal crónica | SI | NO | Enfermedad renal poliquística | | |
| | | | Hiperplasia prostática benigna | | |
| | | | Vejiga neurogénica | | |
| | | | Nada | | |
| Otros | SI | NO | | | |
| Estancia en UCI | SI | NO | Diagnóstico de admisión | SI | NO |
| No. Hospitalización 12 m previos | SI | NO | Metabólica | | |
| Fecha: | | | Pulmonar | | |
| Diálisis | SI | NO | Renal | | |
| Hemodiálisis | SI | NO | Infecciosa (Neumonía/Tej blandos/Otra) | | |
| Sonda urinaria | SI | NO | Cardiovascular | | |
| Fecha: | | | Gastrointestinal | | |
| | | | Neurológica | | |

Presentación clínica

| | | | |
|-----------------------------|---|-------------------------------------|---|
| Signo/síntoma | ✓ | Diagnóstico de ITU | ✓ |
| Asintomático | | | |
| Disuria | | Cistitis | |
| Frecuencia | | Pielonefritis aguda | |
| Urgencia | | Pielonefritis enfisematosa | |
| Dolor en flancos | | Absceso renal o perinefrítico | |
| Leucos >10xc | | | |
| Eritros >3xc | | ITU AC | |
| Demencia | | ITU Nosocomial | |
| Apoyo mecánico ventilatorio | | ITU Asociada a cuidados de la salud | |

Datos de ITU

| | | | | | | |
|-----------|------------------|----|------|--------------------|----|------|
| | Fecha de ingreso | | | Fecha de detección | | |
| ITU AC/IH | | | | | | |
| | dd | mm | aaaa | dd | mm | aaaa |

Urocultivo

| Fecha de toma | Fecha de entrega | | | Resultado con ufc | Fenotipo | SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANA | |
|---------------|------------------|------|----|-------------------|----------|--------------------------------|-------------|
| | | | | | | Sensibilidad | Resistencia |
| dd | mm | aaaa | dd | mm | aaaa | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

Terapia antimicrobiana

| Antibiótico | Fecha inicio | | | Fecha término | | | Dosis |
|--------------------|--------------|----|------|---------------|----|------|-------|
| | dd | mm | aaaa | dd | mm | aaaa | |
| Inicial | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| Ajustado a cultivo | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

Observaciones: _____

18.2 Cronograma de actividades

| | OCT 2014 | NOV 2014 | DIC 2014 | ENE 2015 | FEB 2015 | MAR 2015 | ABR 2015 | MAY 2015 | JUN 2015 |
|---|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| ANTEPROYECTO | | | | | | | | | |
| ELABORACION PROTOCOLO | | | | | | | | | |
| PRESENTACION COMITÉ | | | | | | | | | |
| REALIZACION DEL TRABAJO | | | | | | | | | |
| ANALISIS Y PRESENTACIÓN DE RESULTADOS | | | | | | | | | |