



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR

**UTILIDAD DE MODELOS CLÍNICOS DE PUNTUACIÓN PARA
PREDECIR INFECCIÓN DE VÍAS URINARIAS POR *ESCHERICHIA
COLI* PRODUCTORA DE BETA-LACTAMASAS DE ESPECTRO
EXTENDIDO ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD EN UN HOSPITAL
DE TERCER NIVEL**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DRA. RENATE VICTORIA ALVAREZ WYSSMANN

--

DR. PAULO FRANCISCO CASTAÑEDA MÉNDEZ

ASESOR DE TESIS

**Médica
Sur**
Excelencia médica, calidez humana.

CIUDAD DE MÉXICO

2017



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.

INDICE

Título.....	4
Resumen.....	5
Marco teórico.....	6
Justificación.....	20
Pregunta de investigación.....	21
Hipótesis.....	22
Objetivos.....	23
Metodología.....	24
Definiciones operacionales.....	26
Análisis estadístico.....	28
Consideraciones éticas.....	29
Resultados.....	30
Discusión.....	35
Conclusiones.....	37

Referencias bibliográficas.....	38
Agradecimientos.....	43

Utilidad de modelos clínicos de puntuación para predecir infección de vías urinarias por *Escherichia coli* productora de β -lactamasas de espectro extendido adquirida en la comunidad en un hospital privado de la Ciudad de México

RESUMEN

Introducción: El microorganismo más frecuente causante de infecciones de vías urinarias es la *Escherichia coli*. La prevalencia de producción de betalactamasas de espectro extendido por estas bacterias ha aumentado dificultando su tratamiento.

Objetivos: Evaluar la utilidad de dos modelos de puntuación (Tumbarello y Duke) predictivos de infección por *E. coli* BLEE adquirida en la comunidad en nuestra población.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo a partir de los urocultivos con crecimiento de *E. coli*, usando las BLEE como casos y no BLEE como controles. Se analizó la información con SPSS versión 1.0.0.580.

Resultados: Se encontró prevalencia de 36.8% de *E. coli* BLEE. El modelo de Tumbarello con sensibilidad 71.3%, especificidad 61.2% y el de Duke de 57.9% y 75.2%, usando un puntaje de 2 como punto de corte.

Discusión: Se identificó un punto de corte menor al reportado por los estudios originales que no se correlaciona con tamaño de muestra ni prevalencia. Se requiere un estudio prospectivo para valorar factores de riesgo y establecer un modelo propio.

Conclusiones: Los modelos de puntuación de Tumbarello y Duke son útiles para predecir infección de vías urinarias por *E. coli* BLEE en nuestra población.

Palabras clave: Infección de vías urinarias; Betalactamasas de espectro extendido; modelos clínicos de puntuación.

MARCO TEÓRICO

Infección de Vías Urinarias (IVU)

Las infecciones de vías urinarias se encuentran entre las infecciones bacterianas más frecuentes y son de las causas más comunes para prescripción de antibióticos en población previamente sana.^(1,2) En Estados Unidos se les atribuye aproximadamente el 15% de los antibióticos prescritos en el ambiente ambulatorio.⁽³⁾ En México, las infecciones de vías urinarias representan la tercera causa de morbilidad tanto en hombres como en mujeres en el reporte de 2014 (Tabla 1).⁽⁴⁾

Tabla 1. Diez principales causas de morbilidad por género en México en 2014

Posición	Hombres		Mujeres	
	Padecimiento	Casos	Padecimiento	Casos
1	Infecciones respiratorias agudas	12,120,993	Infecciones respiratorias agudas	15,372,246
2	Infecciones intestinales por otros organismos y las mal definidas	2,272,667	Infecciones intestinales por otros organismos y las mal definidas	3,246,261
3	Infección de vías urinarias	997,792	Infección de vías urinarias	2,668,760
4	Úlceras, gastritis y duodenitis	529,636	Úlceras, gastritis y duodenitis	968,166
5	Gingivitis y enfermedad periodontal	415,435	Gingivitis y enfermedad periodontal	703,724
6	Otitis media aguda	272,191	Otitis media aguda	367,434
7	Conjuntivitis mucopurulenta	201,215	Vulvovaginitis aguda	355,600
8	Hipertensión arterial	194,258	Hipertensión arterial	286,074
9	Diabetes mellitus	157,793	Conjuntivitis	255,068
10	Intoxicación por picadura de alacrán	146,330	Candidiasis urogenital	235,372

Fuente: SS-SINAVE 2014

Las IVU son mucho más comunes en mujeres que en hombres. Hasta 60% de la población femenina experimenta al menos una IVU sintomática. El pico de incidencia se encuentra entre los 18 y 24 años. En estas mujeres los factores de riesgo para adquirir una infección son relaciones sexuales frecuentes, nueva pareja sexual, uso de diafragma (especialmente con espermicida), no orinar posterior a coito e historia de infección previa.⁽⁶⁾

Los hombres con IVU frecuentemente tienen anomalías anatómicas del tracto urinario y se deben considerar en el grupo de IVU complicada hasta demostrar lo contrario. En ellos tener sexo con hombres es un factor de riesgo. ⁽⁶⁾

Los pacientes con diabetes mellitus tienen mayor frecuencia de infecciones graves y complicaciones poco comunes como pielonefritis enfisematosa y absceso perinéfrico. ⁽⁶⁾

El diagnóstico de IVU se basa en síntomas sistémicos o localizados en conjunto con un cultivo urinario positivo. ⁽⁵⁾ Algunos estudios de laboratorio específicos pueden apoyar el diagnóstico. ⁽³⁾

Dentro de los hallazgos del urocultivo, el número de bacterias es relevante para el diagnóstico de IVU. No existe una cuenta bacteriana fija que sea indicativa de bacteriuria significativa que se pueda aplicar a todos los tipos de infección y a todas las circunstancias. Las cuentas bacterianas que se consideran clínicamente relevantes se muestran en la tabla 2. Bacteriuria asintomática se diagnostica si dos cultivos de la misma colonia bacteriana (en la mayoría de casos solo se dispone de la especie), con diferencia de toma de >24 horas, muestran bacteriuria >10⁵ UFC/mL de uropatógenos y, excepto en circunstancias específicas, no se da tratamiento. ⁽³⁾

Tabla 2. Cuentas bacterianas de uropatógenos clínicamente significativas. ⁽³⁾

Tipo de infección	Mujeres	Hombres
Cistitis aguda no complicada	>10 ³ UFC/mL en OCM	
Pielonefritis aguda	>10 ⁴ UFC/mL en OCM	
Infección complicada	>10 ⁵ UFC/mL en OCM	>10 ⁴ UFC/mL en OCM

OCM= muestra de orina de chorro medio

* Cualquier cuenta en muestra por punción vesical suprapúbica

Las IVU se clasifican con base en síntomas clínicos, datos de laboratorio y hallazgos microbiológicos. Clínicamente se clasifican en no complicadas, complicadas y sepsis. ^(3,5,6) Los factores de riesgo asociados al hospedero contribuyen a la clasificación (Tabla 3). ⁽³⁾

Tabla 3. Factores de riesgo del hospedero

Tipo	Categoría del factor de riesgo	Ejemplos del factor de riesgo
O	NO FR conocido o asociado	- Mujer pre menopáusica sana
R	FR Recurrente, sin riesgo de desenlace grave	- Comportamiento sexual y dispositivos anticonceptivos - Deficiencia hormonal en mujeres post menopáusicas - Tipo secretor de algunos grupos sanguíneos - Diabetes mellitus controlada
E	FR Extra-urogenital, con riesgo de desenlace más grave	- Embarazo - Sexo masculino - Diabetes mellitus mal controlada - Inmunosupresión relevante* - Enfermedad de tejido conectivo* - Prematuridad, neonato
N	Nefropatía, con riesgo de desenlace más grave	- Falla renal relevante* - Nefropatía poliquística
U	FR Urológico, con riesgo de	-Obstrucción ureteral (i.e. cálculos,

	desenlace más grave, que se puede resolver durante tratamiento	estenosis) -Catéter urinario transitorio de corto tiempo - Bacteriuria asintomática** -Disfunción vesical neurogénica controlada - Cirugía urológica
C	Catéter urinario permanente y FR urológico no-solucionable, con riesgo de desenlace más grave	- Tratamiento a largo plazo con catéter urinario - Obstrucción urinaria no solucionable - Vejiga neurológica mal controlada

FR = factor de riesgo; * = no bien definido; ** = usualmente en combinación con otro FR (i.e. embarazo, intervención urológica).

Las no complicadas son las que afectan individuos previamente sanos incluyen cistitis o pielonefritis adquiridos en la comunidad, con factores de riesgo O y R. ^(3,6)

Para el diagnóstico de cistitis aguda en mujeres de forma ambulatoria, la presencia de dos síntomas (disuria, urgencia o frecuencia) y la ausencia de secreción vaginal confieren más de 90% de probabilidad. El uso de urocultivo no ha mostrado beneficio clínico, por lo que en cistitis no es necesario para el inicio de tratamiento. A mujeres con recurrencia o recaída, mujeres con infección complicada o con sospecha de organismos multi resistentes, con síntomas atípicos u hombres en quienes se sospeche IVU, se recomienda realizar cultivo urinario. ^(3,5)

La pielonefritis aguda se sugiere por dolor en flanco, náusea y vómito, fiebre (>38°C), o dolor en ángulo costovertebral con o sin síntomas de cistitis. Se debe realizar un ultrasonido para evaluar el tracto urinario superior y descartar obstrucción o urolitiasis. ⁽³⁾

Las IVU complicadas son aquellas asociadas a factores que comprometen la anatomía o los mecanismos de defensa del hospedero, como anormalidades estructurales o funcionales del tracto genitourinario, o la presencia de una comorbilidad que aumenta el riesgo de un desenlace más grave que el esperado o el riesgo de fallar al tratamiento. En estos pacientes la estrategia de tratamiento debe incluir el manejo de la anormalidad o comorbilidad. ^(3,6)

El diagnóstico de sepsis se hace cuando la evidencia clínica de infección se asocia a signos de inflamación sistémica (fiebre o hipotermia, taquicardia, taquipnea, leucocitosis o leucopenia). Los pacientes con mayor predisposición a desarrollar urosepsis son adultos mayores, pacientes con diabetes mellitus o inmunosupresión. Se han descrito desenlaces fatales en 20 a 40% de los pacientes. ⁽³⁾

Escherichia coli

Más de 95% de las IVU no complicadas son causadas por una sola especie bacteriana. La etiología más frecuente es *Escherichia coli* uropatógena. ^(6,7)

La *E. coli* es una especie del género *Escherichia*, que es genus de la familia *Enterobacteriaceae*. Se distingue de otros miembros de la familia por su habilidad de fermentar lactosa y otras azúcares y de producir indol a partir de triptófano. La familia *Enterobacteriaceae* son bacterias gram negativas, no formadoras de esporas, anaerobios facultativos que fermentan glucosa y otras azúcares, reducen nitrato a nitrito y producen catalasa, pero no producen oxidasa. Tienen su principal hábitat en el tracto gastrointestinal bajo. ⁽⁶⁾

Algunos serogrupos de *E. coli* (01, 02, 04, 06, 07, 08, 075, 0150, 018ab) son los más prevalentes en las infecciones. Lo anterior dio origen al concepto de clones de *E. coli* uropatógena (UPEC) para diferenciarlo de poblaciones comensales. Algunos serotipos O, K y H también correlacionan con gravedad, especialmente en pielonefritis. Diferencias genéticas en factores de virulencia para colonización,

invasión y evasión de sistemas de defensa del hospedero pueden ser responsables de los diferentes desenlaces clínicos. ⁽⁶⁾

β-lactamasas de espectro extendido y resistencias de *E. coli*

Entre las bacterias Gram negativas, el factor contribuyente a la resistencia más importante es la producción de β-lactamasas. Uno de estos grupos, las β-lactamasas de espectro extendido (BLEE), hidrolizan amino y ureido penicilinas, cefalosporinas de tercera generación y monobactámicos, pero no a cefamicinas y carbapenémicos, mientras son inhibidas por clavulanato y tazobactam. ^(8,9) Esta es una razón importante de falla a tratamiento inicial con consecuencias graves para el control de infecciones. ⁽⁸⁾

La detección de BLEE en laboratorios clínicos se realiza mediante métodos fenotípicos por ser accesibles y costo efectivos. ⁽⁸⁾ De acuerdo al Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio de Estados Unidos (CLSI) el método fenotípico para identificación de BLEE recomendado consiste en usar discos de CTX (cefotaxima) (30 mg) y CAZ (ceftazidima) (30 mg) solos o en combinación con CA (ácido clavulánico) (10 mg); se considera positivo cuando la zona de inhibición del crecimiento en el disco CTX o CAZ con CA sea 5 mm o mayor que el diámetro alrededor del disco que contiene CTX o CAZ solo; en la prueba modificada, a todos los discos se les agrega ácido borónico y EDTA para discriminar entre otro tipo de resistencias. ⁽¹⁰⁾

Existe una tendencia de resistencias asociadas a otras clases de antibióticos en los organismos productores de BLEE adquiridos en la comunidad, principalmente a trimetoprim-sulfametoxazol (TMP/SMX), tetraciclinas, gentamicina y ciprofloxacino, en diferentes frecuencias dependiendo del lugar geográfico y el antibiótico identificado. ⁽⁸⁾ Los plásmidos que codifican las BLEE con frecuencia guardan genes de resistencia para clases adicionales de antibióticos, como sulfonamidas, aminoglucósidos y fluoroquinolonas, lo que explicaría en parte este

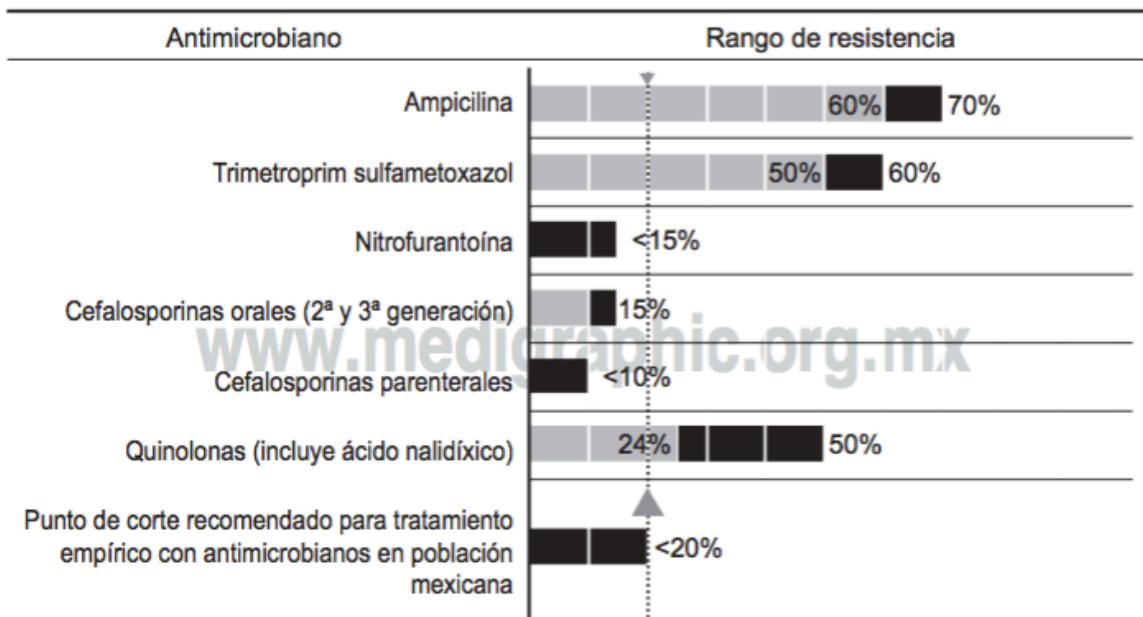
fenómeno. ⁽¹¹⁾ La presencia de resistencia a dos o más grupos de antibióticos antes mencionados define a los organismos multidrogo resistentes (MDR).

El impacto clínico de las infecciones por *E. coli* BLEE se refleja en el inicio de terapia antimicrobiana la cual puede ser inadecuada y asociarse a mortalidad, mayor gravedad de la enfermedad por bacteriemias, mayor duración de estancia hospitalaria, mayor admisión a unidades de terapia intensiva y aumento de mortalidad a 28 días. ⁽¹²⁾

La prevalencia de BLEE en patógenos urinarios se ha mantenido relativamente estable de 2009 a 2011. América Latina presentó un aumento no significativo de 2009 a 2010, manteniéndose en el 2011 en alrededor de 25%. ⁽⁷⁾ La prevalencia de BLEE y *E. coli* MDR ha incrementado en mayor medida en infecciones comunitarias que intrahospitalarias. ⁽¹³⁾ La prevalencia de BLEE varía por tipo de IVU con no complicada 6.3% y complicada con 17.4%. ⁽¹⁴⁾ Diversos estudios en el mundo reportan aumento en resistencias de *E. coli*, principalmente relacionado a aumento en resistencias individuales a ciprofloxacino y gentamicina. ⁽¹³⁾ En general, los aislamientos son susceptibles a meropenem, fosfomicina (96-97%), nitrofurantoína (93-96%) y piperacilina-tazobactam (92-95%). ⁽¹⁵⁾ Las resistencias más importantes son a agentes comúnmente usados para tratamiento oral, variables en los estudios, más constante para quinolonas (70%-88.5%) y más heterogéneo para amoxicilina-clavulato (40%-76%), gentamicina (27%-57%) y TMP/SMX (18-68%). ^(11,15-18) Con tasas de resistencia más altas en productores de BLEE. ⁽¹⁴⁾

En México, las tasas de resistencia de *E. coli* en aislados de IVU comunitarias reportadas hasta 2013, están resumidas en la gráfica 1. ⁽¹⁹⁾ La prevalencia de *E. coli* productora de BLEE en diferentes reportes varía de 15.3% hasta 71.4%. ^(16, 20-22) Las resistencias a ciprofloxacino (50-100%), TMP/SMX (60-62.8% y hasta 91.7% en un reporte para BLEE ⁽²⁰⁾) y amoxicilina-clavulanato (44%), con baja resistencia a nitrofurantoína (5.7-8.1%) y aminoglucósidos (10%). ^(16,20-22)

Gráfica 1. Tasas de resistencia de IVU en aislados comunitarios de diferentes estudios en México.



Los resultados de estudios con objetivo de identificar estos factores de riesgo han encontrado información diversa. ⁽²³⁾ Los factores de riesgo más frecuentemente reportados para infecciones por *E. coli* BLEE no hospitalarias son: uso reciente de antibióticos (principalmente cefalosporinas), edad mayor a 65 años, hospitalización reciente y residencia en casa de asistencia. ^(9,11,14,17,24,25) Se han reportado otros factores con menor frecuencia: diabetes mellitus, procedimientos invasivos, ⁽²⁶⁾ enfermedad prostática, ⁽¹⁷⁾ enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, demencia y tumor de órgano sólido. ⁽¹⁴⁾ La infección previa o colonización por Enterobacteriaceae BLEE y, en menor medida, recibir más de dos cursos de tratamiento antibiótico con β -lactámicos o fluoroquinolonas, son factores suficientes para predecir riesgo de infección por microorganismos BLEE. ⁽²⁶⁾

Modelos clínicos de puntuación

El reconocimiento temprano de pacientes con riesgo aumentado de infección por bacterias resistentes, particularmente productoras de BLEE, es necesario para

proveer un tratamiento empírico apropiado e implementar medidas que controlen o limiten la transmisión. ^(16,23)

Diversos modelos de predicción de resistencia se han descrito para otros microorganismos, poblaciones y circunstancias. Existen reportados dos modelos de puntuación para predecir infecciones por enterobacterias productoras de BLEE no hospitalarias.

En 2011, Tumbarello et. al publicaron un estudio en donde se identificaron factores de riesgo asociados a BLEE con lo que elaboraron el modelo por asignación de puntos de acuerdo al peso de la variable. Los factores utilizados son: hospitalización previa (en los 12 meses previos), traslado desde otra institución de salud, puntaje de comorbilidad de Charlson >4, tratamiento previo con β -lactámicos y/o fluoroquinolonas (en los 3 meses previos), historia reciente de cateterización urinaria (en los 30 días previos), y edad >70 años (Tabla 4). Usando un corte de 3 puntos se obtuvo sensibilidad de 94%, especificidad de 41%, y valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN) de 44 y 93%, respectivamente. ⁽²⁷⁾

Tabla 4. Modelo de puntuación de Tumbarello et al.

Variable	Número de puntos
Tratamiento reciente con β -lactámicos y/o fluoroquinolonas	2
Hospitalización previa	3
Transferencia de otra institución de salud	3
Puntuación de comorbilidad de Charlson >4	2
Historia reciente de cateterización urinaria	2
Edad mayor a 70 años	2

El Hospital de la Universidad de Duke publicó en 2013 otro modelo donde analizaron por regresión logística las variables del modelo italiano (Tumbarello et al.), así como variables adicionales. Encontraron significancia estadística en el tratamiento previo con antibióticos, hospitalización previa, transferencia de otra institución, cateterización urinaria reciente y tratamiento inmunosupresor durante los 3 meses previos (glucocorticoides equivalentes a 20 mg de prednisona por 2 semanas o más de 48 horas de tacrolimus, sirolimus, ciclosporina, micofenolato o globulina antitimocito) (Tabla 5). Se identificó un patrón similar al italiano: en puntuación de 4 o menor se encontró sensibilidad de 87% con especificidad de 69% y precisión de 73%; en puntuación de 8 o mayor disminuye la sensibilidad (58%) con aumento de especificidad (95%) y precisión de 86%.⁽²⁸⁾

Tabla 5. Modelo de puntuación de Duke

Variable	Número de puntos
Tratamiento reciente con β -lactámicos y/o fluoroquinolonas	3
Hospitalización previa	2
Transferencia de otra institución de salud	4
Cateterización urinaria reciente	5
Inmunosupresión	2

La utilidad de estos modelos de puntuación y la decisión del punto de corte depende de la intención de aplicación. Si se busca una prueba de tamizaje, se preferirá un corte con alta sensibilidad con menor especificidad, considerando no administrar antibióticos de más amplio espectro en pacientes con puntuación menor a este punto de corte. Al contrario, el uso empírico de antibióticos de mayor espectro sería requerido en un punto de corte con mayor especificidad y VPP con menor sensibilidad; usando el modelo italiano, si sólo lo pacientes con puntuación

de 8 o mayor recibieran tratamiento empírico contra organismos productores de BLEE, 85% recibirían tratamiento apropiado, 3% tendrían cobertura demasiado amplia, y 12% no habrían recibido el tratamiento empírico necesario; para el modelo Duke los porcentajes serían 86%, 4% y 10%, respectivamente. ⁽²⁸⁾

Tratamiento

El tratamiento de IVU se concentra en el manejo de *E. coli*. Idealmente se deben considerar patrones locales de resistencia y el daño colateral para la selección del antibiótico, así como el costo y la tolerabilidad. ^(2,5) El aumento en la resistencia antimicrobiana limita las opciones de terapia oral para el manejo de IVU no complicada. ⁽⁵⁾ Daño colateral es un término que describe los efectos adversos ecológicos del uso de antibióticos, como la selección de organismos fármaco resistentes y la colonización o infección con organismos MDR, relacionado al uso de cefalosporinas de tercera y cuarta generación y fluoroquinolonas. La preservación de la susceptibilidad in vitro de *E. coli* a nitrofurantoina, fosfomicina y mecilinam sugiere que estos antimicrobianos causan daño colateral menor. En las IVU no complicadas el daño colateral debe considerarse ya que hay riesgo mínimo de progresión a invasión tisular o sepsis. ⁽²⁾ Otro aspecto importante es que la actividad de un agente contra la bacteria in vitro no garantiza su eficacia clínica. ⁽⁸⁾

Los regímenes de tratamiento de cistitis aguda no complicada idealmente se componen de antibióticos orales. ⁽⁵⁾ Las recomendaciones de acuerdo a guías para primera línea son monohidrato o macrocristales de nitrofurantoina (100 mg dos veces al día (bid) por 5 días), fosfomicina trometamol (3 gr dosis única) con menor eficacia y pivmecilinam (400mg bid por 3 a 7 días) con menor disponibilidad (no disponible en México). TMP/SMX (160/800 mg bid por 3 días) es una alternativa en caso de resistencias locales menores a 20%. ^(2,3,5) Las aminopenicilinas, incluso en combinación con inhibidores de betalactamasas y las cefalosporinas orales en general no son tan efectivas como tratamiento a corto plazo y no se recomiendan para manejo empírico por el daño ecológico colateral. ^(2,3) Las fluoroquinolonas no se consideran primera línea por su alta propensión a

daño colateral y su importancia en el tratamiento de infecciones más invasivas. (2,3,5) En hombres el tratamiento no está bien establecido, la recomendación de guías europeas es TMP/SMX o fluoroquinolonas. (3)

En pacientes con sospecha de pielonefritis siempre se debe realizar un urocultivo para ajustar el manejo. (2) El tratamiento empírico recomendado es fluoroquinolonas si la resistencia es menor a 10%, de elección ciprofloxacino (500 mg bid o 1000 mg de liberación prolongada). (2,3) Alternativas dependiendo de resistencias locales son TMP/SMX, aminoglucósidos (2,3) o carbapenémicos (3). En pacientes que por gravedad requieren hospitalización, el tratamiento inicial debe ser parenteral con fluoroquinolonas, cefalosporinas de tercera generación, aminoglucósidos, piperacilina-tazobactam o carbapenémicos. (2,3)

El tratamiento de las IVU complicadas depende de la gravedad de la enfermedad. Los antibióticos recomendados para tratamiento empírico inicial son fluoroquinolonas con excreción renal, cefalosporinas de tercera generación o un aminoglucósido (considerando patrones de resistencia menores al 20%). En caso de falla al tratamiento inicial, se debe escoger un antibiótico de mayor espectro, activo contra *Pseudomonas*, de acuerdo al tratamiento inicial se recomendarían fluoroquinolonas, piperacilina con betalactamasa, cefalosporina de tercera generación o carbapenémico. (3) En un estudio en Taiwan se compararon ceftriaxona, ertapenem y levofloxacino para tratamiento de IVU complicada. Encontraron menor tiempo a defervescencia y menos días de hospitalización con ertapenem, sin embargo, el promedio de costos de antibiótico fue significativamente menor con ceftriaxona. (29)

La recomendación de expertos en México es el uso de fosfomicina trometamol como primera línea para cistitis no complicada. Para pielonefritis e IVU complicada sugieren seguir las guías internacionales considerando la alta resistencia a fluoroquinolonas en nuestro país. (30)

El manejo de la urosepsis es inicialmente la reanimación. El tratamiento antibiótico empírico inicial debe dar una amplia cobertura antimicrobiana (mismas recomendaciones que en IVU complicada) y posteriormente adaptarse al resultado

de cultivos. Los antibióticos se deben administrar dentro de la primera hora del diagnóstico.⁽³⁾

La selección de antibiótico para el tratamiento de BLEE es complicado por la presencia frecuente de multirresistencia. Los esquemas antibióticos empíricos de elección deben individualizarse de acuerdo a perfiles de resistencia institucionales. Los carbapenémicos se han convertido en el grupo antibiótico de elección para inicio de tratamiento en infecciones por BLEE. Estos fármacos son altamente estables a la hidrólisis por BLEE, se distribuyen en tejidos corporales en altas concentraciones. Los problemas de su uso incluyen alto costo, la necesidad de administración parenteral y el amplio espectro de actividad que puede promover infecciones por levaduras o bacterias seleccionadas con resistencia a carbapenémicos. El uso de cefamicinas (cefotetina y cefotetan), que son estables a la hidrólisis por BLEE, se limita en el ambiente clínico por la facilidad con la que algunos organismos crean resistencia. Sin embargo, al momento no hay ensayos clínicos aleatorizados que comparen la eficacia de carbapenémicos y desenlaces contra otros agentes activos para el tratamiento de infecciones por enterobacterias productoras de BLEE. Dentro de los estudios retrospectivos no hay información contundente que recomiende un antibiótico empírico.⁽⁸⁾

Hay una asociación directa entre el consumo de antibióticos y la resistencia a nivel nacional o global. Conforme las BLEE son más prevalentes, aumenta el uso de agentes de amplio espectro como carbapenémicos como tratamiento empírico para IVU graves.⁽³¹⁾ A partir de 2013, las enterobacterias resistentes a carbapenémicos se catalogaron como una amenaza urgente para la salud, con pocos agentes antibióticos efectivos contra infecciones causadas por estos microorganismos.⁽³²⁾ Con las resistencias escaladas a cefalosporinas y fluoroquinolonas, el uso de nitrofurantoína y fosfomicina para el tratamiento de *E. coli* BLEE aumentó.⁽³¹⁾ La resistencia a estos últimos antibióticos se mantiene baja, pero se ha reportado un lento incremento.^(31,33)

Para contrarrestar estas resistencias, es importante seleccionar adecuadamente al paciente se beneficia más de cada antibiótico. El propósito dual del programa de

vigilancia en uso racional de antibióticos es maximizar el éxito clínico de los antibióticos usados para tratamiento de infecciones adquiridas en la comunidad y minimizar las consecuencias no intencionadas de su uso. Estos programas incluyen la elección adecuada del antibiótico empírico, acortar la duración del tratamiento y des escalar el antibiótico. ⁽³¹⁾ En México se estableció la receta médica obligatoria para la compra de antimicrobianos para disminuir las tasas de resistencia antimicrobiana; ⁽³⁰⁾ sin embargo, estas medidas no han sido suficientes.

JUSTIFICACIÓN

La *Escherichia coli* productora de β -lactamasas de espectro extendido tiene una distribución mundial y su identificación en la comunidad ha aumentado en los últimos años. El tratamiento se ha convertido en un problema de salud global por el aumento en la prevalencia y las resistencias asociadas. El uso apropiado de antibióticos tiene impacto en la mortalidad de los pacientes, así como en la generación de resistencias. La identificación temprana de pacientes con infección de vías urinarias adquiridas en la comunidad por *E. coli* BLEE es importante para el inicio empírico del antibiótico apropiado. Se han reportado factores de riesgo asociados a infección por enterobacterias BLEE en diferentes lugares del mundo. Existen dos modelos de puntuación basados en datos clínicos que predicen con buena precisión este riesgo, uno desarrollado en Italia y el otro en Estados Unidos, ninguno ha sido utilizado en población mexicana.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Son útiles los modelos clínicos de puntuación de Tubarello et. al y Duke para predecir infección de vías urinarias por *Escherichia coli* productora de BLEE de la comunidad en el hospital Fundación Clínica Médica Sur?

HIPÓTESIS.

Los modelos clínicos de puntuación son útiles en las infecciones de vías urinarias adquiridas en la comunidad para predecir *Escherichia coli* productora de β -lactamasas de espectro extendido en la Fundación Clínica Médica Sur.

OBJETIVOS

Principal:

- Evaluar la utilidad de dos modelos clínicos de puntuación para predecir infección de vías urinarias por *Escherichia coli* productora de β -lactamasas de espectro extendido adquirida en la comunidad en la Fundación Clínica Médica Sur.

Secundarios:

- Evaluar la utilidad del modelo clínicos de puntuación de Tumbarello et al para predecir infección de vías urinarias por *Escherichia coli* productora de β -lactamasas de espectro extendido adquirida en la comunidad en la Fundación Clínica Médica Sur.

- Evaluar la utilidad del modelo clínicos de puntuación de Duke para predecir infección de vías urinarias por *Escherichia coli* productora de β -lactamasas de espectro extendido adquirida en la comunidad en la Fundación Clínica Médica Sur.

- Valorar el impacto del uso de estos modelos clínicos de puntuación para predecir IVU por *E. coli* productora de BLEE en la selección apropiada del tratamiento antibiótico empírico.

METODOLOGÍA

DISEÑO.

Manipulación por el investigador: Observacional

Grupo de comparación: Descriptivo

Seguimiento: Transversal

Recolección de datos: Retrolectivo

MATERIALES Y MÉTODO.

Universo de estudio. Población de estudio.

- Universo de estudio: Todos los urocultivos positivos para *Escherichia coli* de la Fundación Clínica Médica Sur del 25 de diciembre 2014 al 30 de diciembre 2016.

- Población de estudio: Todos los expedientes de pacientes mayores de 18 años de edad con urocultivo positivo para *Escherichia coli* en la Fundación Clínica Médica Sur del 25 de diciembre 2014 al 30 de diciembre 2016, con cuadro clínico compatible con infección de vías urinarias de la comunidad.

Tamaño de la muestra.

- Muestra no probabilística consecutiva. En estudios de validación se recomienda al menos 100 casos y 100 controles. (Peek et al J Clin Epidemiol 2007:491-501)

- Se dividirán en dos grupos:

- a) Casos: Pacientes que cumplan criterios de inclusión y ningún criterio de exclusión con *E. coli* productora de BLEE
- b) Controles: Pacientes que cumplan criterios de inclusión y ningún criterio de exclusión con *E. coli* no productora de BLEE

Muestreo.

No probabilístico consecutivo

Criterios de Selección:

Criterios de Inclusión.

Pacientes mayores de 18 años con urocultivo positivo para *Escherichia coli* en la Fundación Clínica Médica Sur del 25 de diciembre 2014 al 30 de diciembre 2016, con cuadro clínico compatible con infección de vías urinarias (cistitis, pielonefritis o urosepsis), toma de cultivo dentro de las primeras 48 horas de ingreso a hospitalización o en urgencias, que cuente en expediente con edad del paciente, descripción de datos clínicos, antecedentes de uso de antibióticos, hospitalización previa, sonda urinaria previa, uso de inmunosupresores y comorbilidades, urocultivo con antibiograma y tratamiento antibiótico inicial administrado.

Criterios de exclusión.

- Expedientes que no contengan la información referida en los criterios de inclusión
- Pacientes con urocultivo pero sin síntomas de infección de vías urinarias
- Pacientes con urocultivo que no cumpla criterios microbiológicos de infección de vías urinarias
- Datos de infección intrahospitalaria (toma de cultivo posterior a 48 horas de ingreso)
- Pacientes con antecedente de infecciones repetidas por *E. coli* productora de BLEE (3 o más eventos al año)
- Paciente con datos de infección en próstata o uretra o sin diagnóstico claro de infección de vías urinarias por clínica

DEFINICIONES OPERACIONALES

BLEE

- β -lactamasas de espectro extendido. Enzimas de serina que hidrolizan β -lactámicos confiriendo resistencia a oximinocefalosporinas y monobactámicos, que son hidrolizados por inhibidores de β -lactamasas
- Prueba estándar: Prueba fenotípica confirmatoria de BLEE modificada de CLSI usando discos de cefotaxima y ceftazidima con y sin ácido clavulánico, agregando ácido borónico y EDTA. Positivo si hay un aumento de más de 5 mm del diámetro de la zona de inhibición de crecimiento de los discos con ácido clavulánico comparado con los que no tienen.
- En Médica Sur: Se usaron métodos automatizados para pruebas de susceptibilidad antibiótica. Hasta diciembre 2015 se empleó VITEK2 (bioMérieux) y a partir de enero 2016 se empleó Phoenix 100 (Becton Dickinson) usando criterios de CLSI 2010.

Síntomas de infección

- Cistitis: Presencia de al menos dos síntomas locales: disuria, frecuencia urinaria, urgencia urinaria, dolor suprapúbico, sin presentar secreción vaginal.
- Pielonefritis: Presencia de fiebre ($>38^{\circ}\text{C}$), dolor en flanco o en ángulo costovertebral, náusea o vómito.
- Urosepsis: Presencia de síntomas de cistitis o pielonefritis más respuesta sistémica o falla circulatoria y disfunción orgánica.
- Infección de vías urinarias complicada: Infección asociada a una condición, como anomalía estructural o funcional del tracto genitourinario, o la presencia de una comorbilidad que aumenta el riesgo de un desenlace más grave que aquellos sin factor de riesgo identificado o de falla a tratamiento.

Scores

- Tumbarello: Puntuación obtenida de la suma de los factores de riesgo presentes: hospitalización en los últimos 12 meses (3 puntos), admisión

desde otra institución de salud (3 puntos), índice de comorbilidad de Charlson mayor a 4 (2 puntos), tratamiento previo con β -lactamámicos y/o fluoroquinolonas en los 3 meses previos (2 puntos), cateterización urinaria en los 30 días previos (2 puntos), edad mayor a 70 años (2 puntos).

- Duke: Puntuación obtenida de la suma de los factores de riesgo presentes: tratamiento previo con β -lactamámicos y/o fluoroquinolonas en los 3 meses previos (3 puntos), hospitalización en los 12 meses previos (2 puntos), admisión desde otra institución de salud (4 puntos), cateterización urinaria en los 30 días previos (5 puntos), inmunosupresión en los 3 meses previos (2 puntos) con glucocorticoides equivalentes a 20mg de prednisona o más por al menos 2 semanas o más de 48 horas de tacrolimus, sirolimus, ciclosporina, micofenolato o globulina antitimocito.

Criterio bacteriológico

- Cistitis no complicada en mujeres con $>10^3$ ufc/mL de uropatógenos de orina de chorro medio
- Pielonefritis no complicada en mujeres con $>10^4$ ufc/mL de uropatógenos de orina de chorro medio
- Infección de vías urinarias complicada con $>10^5$ ufc/mL en orina de chorro medio en mujeres o $>10^4$ ufc/mL de uropatógenos de orina de chorro medio en hombres o de catéter urinario en mujeres

Índice de comorbilidad de Charlson: Puntaje obtenido de la suma de comorbilidades obteniendo un punto por infarto al miocardio, falla cardiaca congestiva, enfermedad vascular periférica, enfermedad vascular cerebral, demencia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de tejido conectivo, enfermedad ulcerosa, enfermedad hepática leve y/o diabetes; 2 puntos por hemiplejía, enfermedad renal moderada o grave, diabetes con daño a órgano blanco, cualquier tumor, leucemia y/o linfoma; 3 puntos por enfermedad hepática moderada a grave; y 6 puntos por tumor sólido metastásico o SIDA.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

a) Se utilizará estadística descriptiva: medidas de tendencia central y dispersión.

b) La utilidad de los modelos clínicos de puntuación para predecir infección por *E. coli* BLEE se medirá por medio de curvas ROC y análisis de sensibilidad y especificidad.

- El nivel de significancia para rechazar la hipótesis nula (H_0) será de $p < 0.05$

c) Para medir asociación se utilizará análisis de regresión logística univariado y multivariado.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

"Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I, investigación sin riesgo, no requiere consentimiento informado. Ej.- Cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos, etc. En los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

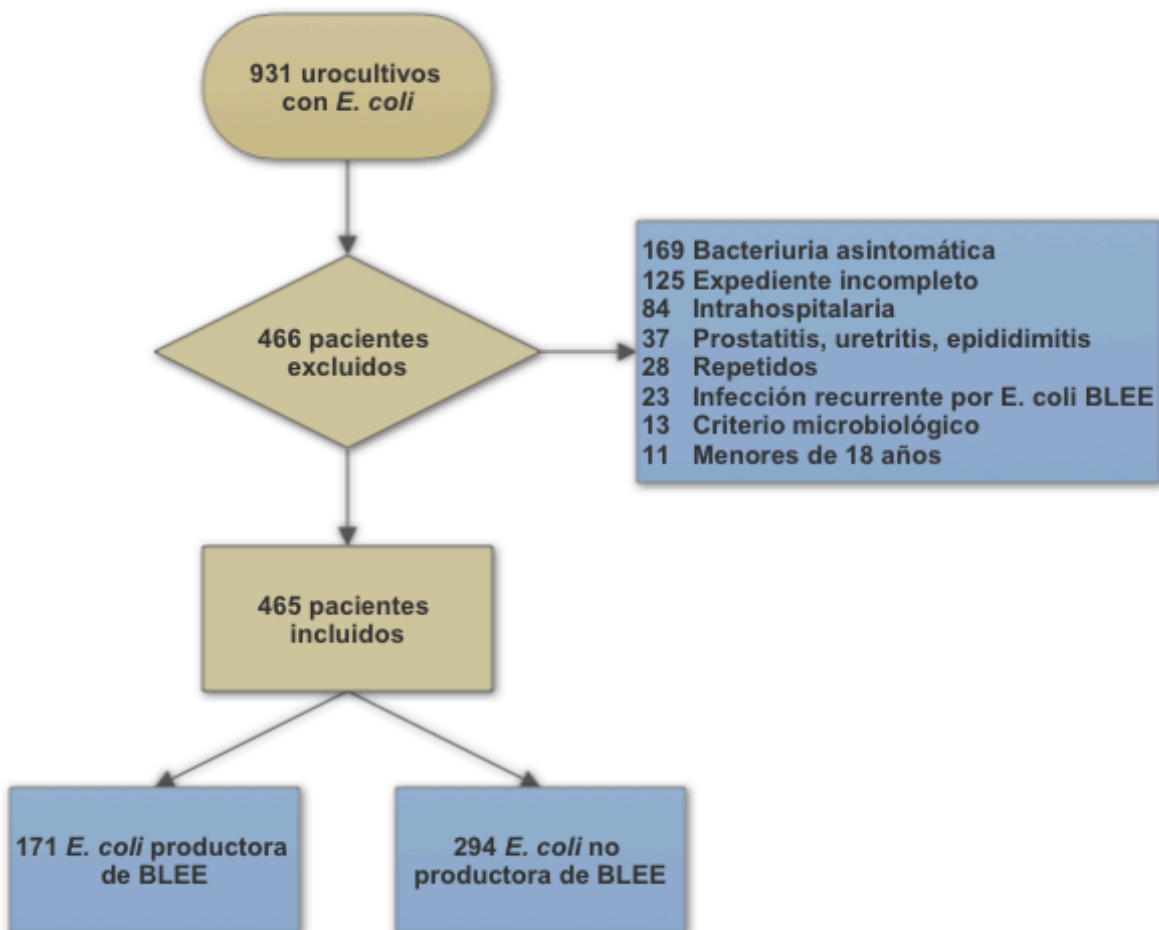
CONSENTIMIENTO INFORMADO

No aplica. El diseño retrospectivo del estudio y el uso de información previamente recolectada, sin necesidad de realizar encuestas o toma de muestras, así como la codificación y respeto a la confidencialidad de los datos, no requieren solicitar consentimiento informado.

RESULTADOS

Se realizó una búsqueda en los urocultivos en la base de datos de la Fundación Clínica Médica Sur, identificando 931 cultivos con desarrollo de *E. coli*. De estas muestras, se eliminaron 466 por los criterios de exclusión descritos. (Cuadro 1)

Cuadro 1. Diagrama de flujo de la obtención de datos.



De los 465 pacientes incluidos, 171 pacientes tuvieron desarrollo de una *E. coli* productora de BLEE y 294 no fueron productoras de BLEE. Las características basales de la población se describen en la Tabla 6, destacando una media de edad 55.1, con predominio del género femenino (78.5%), con diferencia

estadísticamente significativa ($p < 0.05$) para los pacientes con diabetes mellitus para presencia de bacterias productoras de BLEE.

Tabla 6. Características basales de la población

Características de la población	<i>E. coli</i> productoras de BLEE N=171 (36.8%)	<i>E. coli</i> no productoras de BLEE N=294 (63.2%)	Total N=465 (100%)
Edad (años)	59.6 ± 17.8	52.7 ± 20.3	55.1 ± 19.7
Género femenino (N/%)	124 (72.5)	241 (82.0)	355 (78.5)
Infarto agudo del miocardio (N/%)	10 (5.8)	12 (4.1)	22 (4.7)
Falla cardíaca congestiva (N/%)	7 (4.1)	7 (2.4)	14 (3.0)
Enfermedad vascular periférica (N/%)	7 (4.1)	15 (5.1)	22 (4.7)
Enfermedad vascular cerebral (N/%)	6 (3.5)	14 (4.8)	20 (4.3)
Demencia (N/%)	4 (2.3)	5 (1.7)	9 (1.9)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (N/%)	8 (4.7)	5 (1.7)	13 (2.8)
Enfermedad de tejido conectivo (N/%)	10 (5.8)	7 (2.4)	17 (3.7)
Enfermedad ulcerativa (N/%)	3 (1.8)	1 (0.3)	4 (0.9)
Enfermedad hepática leve (N/%)	2 (1.2)	1 (0.3)	3 (0.6)
Enfermedad hepática moderada/grave (N/%)	9 (5.3)	4 (1.4)	13 (2.8)
Diabetes mellitus (N/%)	41 (24.0)	29 (9.9)	70 (15.1)
Diabetes mellitus con daño a órgano blanco (N/%)	11 (6.4)	9 (3.1)	20 (4.3)
Hemiplejia (N/%)	1 (0.6)	6 (2.0)	7 (1.5)
Enfermedad renal crónica moderada/grave (N/%)	10 (5.8)	4 (1.4)	14 (3.0)
Neoplasia (N/%)	5 (2.9)	7 (2.4)	12 (2.6)
Enfermedad metastásica (N/%)	7 (4.1)	6 (2)	13 (2.8)
Leucemia (N/%)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
Linfoma (N/%)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
SIDA (N/%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Por presentación clínica, 38.7% de los pacientes manifestaron datos de cistitis, 46.7% de pielonefritis, entre estas, 39.1% fueron complicadas, con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) para presencia de *E. coli* BLEE, con OR 2.35 (IC 95% 1.59-3.46). Se presentaron 17.2% de los pacientes como urosepsis con estimación de riesgo (OR) 1.94 (IC 1.19-3.15; $p = 0.007$) para bacterias productoras de BLEE. (Tabla 7)

Tabla 7. Presentación clínica de la población

Clínica	<i>E. coli</i> productoras de BLEE N=171 (36.8%)	<i>E. coli</i> no productoras de BLEE N=294 (63.2%)	Total N=465 (100%)
Cistitis (N/%)	62 (36.3)	118 (40.1)	180 (38.7)
Pielonefritis (N/%)	77 (45)	140 (47.6)	217 (46.7)
Complicada (N/%)	89 (52)	93 (31.6)	182 (39.1)
Urosepsis (N/%)	40 (23.4)	40 (13.6)	80 (17.2)

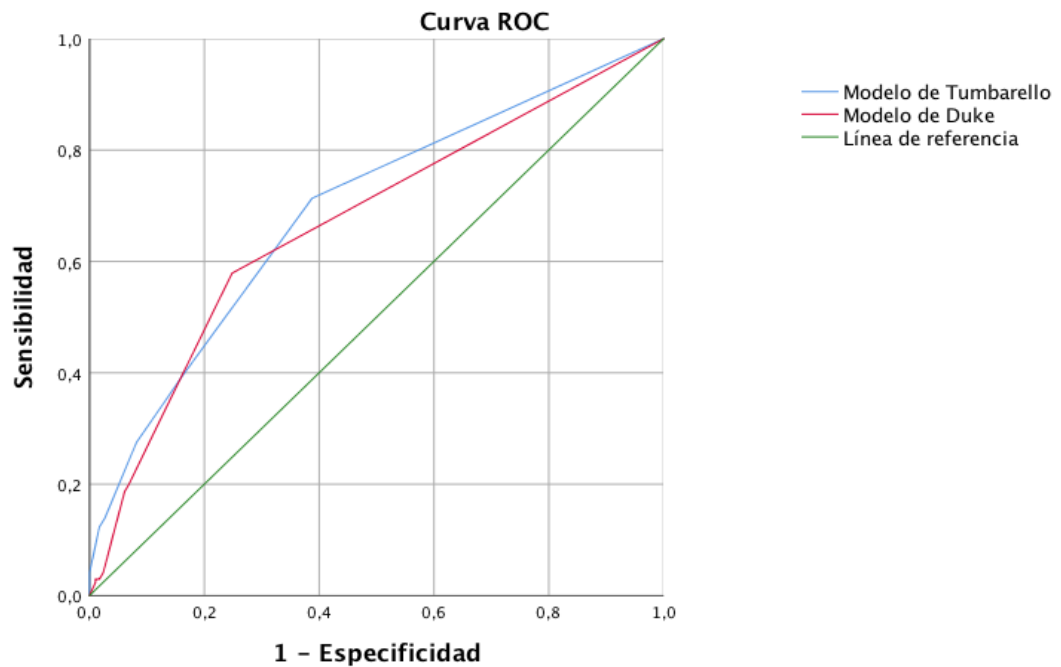
Se evaluó el porcentaje de los factores de riesgo que incluyen los modelos de puntuación encontrando diferencias en la mayoría de ellos que se asocian a la presencia de BLEE, excepto en los portadores de sonda urinaria que se presentaron con mayor frecuencia en bacterias no BLEE. (Tabla 8)

Tabla 8. Factores de riesgo de los modelos de puntuación presentes en la población

Factores de riesgo	<i>E. coli</i> productoras de BLEE N=171 (36.8%)	<i>E. coli</i> no productoras de BLEE N=294 (63.2%)	Total N=465 (100%)
Uso antibiótico previo (N/%)	73 (42.7)	48 (16.3)	121 (26.0)
Hospitalización previa (N/%)	50 (29.2)	28 (9.5)	78 (16.8)
Traslado de otra institución (N/%)	3 (1.8)	0 (0.0)	3 (0.6)
Índice de Charlson mayor a 4 (N/%)	24 (14.0)	16 (5.4)	40 (8.6)
Sonda urinaria previa (N/%)	5 (2.9)	11 (3.7)	16 (3.4)
Mayores de 70 años (N/%)	57 (33.3)	59 (20.1)	116 (24.9)
Inmunosupresión (N/%)	7 (4.1)	7 (2.4)	14 (3.0)

Se analizó la sensibilidad y especificidad de ambos modelos de puntuación usando curvas ROC, con área bajo la curva para Tumbarello 0.691 y para Duke 0.670. (Gráfica 2)

Gráfica 2. Curvas ROC correspondientes a los modelos de Tumbarello y Duke



Al realizar el análisis individual para los puntos de corte para ambos modelos, se identificó un puntaje de 2 con el mayor rendimiento diagnóstico en ambos modelos. En el modelo predictivo de Tumbarello con sensibilidad 71.3%, especificidad 61.2%, valor predictivo positivo 51.7% y valor predictivo negativo 78.6%; mientras en el de Duke de 57.9%, 75.2%, 57.6% y 75.4% respectivamente, encontrando el modelo de Tumbarello con mayor sensibilidad y el de Duke con mejor especificidad en este punto de corte. Se realizó la prueba mid-p de McNemar con diferencia estadísticamente significativa $p > 0.05$. (Tabla 9)

Tabla 9. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo para puntos de corte de modelos de Tumbarello y Duke

Puntos de corte	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
Modelo de Tumbarello				
1	71.3	61.2	51.7	78.6
2	71.3	61.2	51.7	78.6
3	39.2	70.4	58.8	70.4
4	35.1	86.7	60.6	69.7
Modelo de Duke				
1	57.9	75.2	57.6	75.4
2	57.9	75.2	57.6	75.4
3	45	81.3	58.3	71.8
4	19.9	93.2	63	66.7

* VPP= Valor predictivo positivo; VPN= Valor predictivo negativo

Adicionalmente se evaluaron las resistencias antibióticas de forma comparativa entre cultivos con BLEE y no BLEE, con mayor presencia de las mismas en muestras con BLEE. No se reportó resistencia a carbapenémicos. La resistencia a ciprofloxacino está en 48.2% para el total de muestras y 91.2% para BLEE, mientras nitrofurantoína en 6.1% y 11.3%, y TMP/SMX en 43.3% y 50.3%. (Tabla 10).

Tabla 10. Resistencias antibióticas en los urocultivos de la población

Antibiótico	E. coli productoras de BLEE N=171 (36.8%)	E. coli no productoras de BLEE N=294 (63.2%)	Total N=465 (100%)
Carbapenémicos (N/%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ciprofloxacino (N/%)	155 (91.2)	67 (23.0)	222 (48.2)
Nitrofurantoína (N/%)	19 (11.3)	9 (3.1)	28 (6.1)
Trimetoprim/Sulfametoxazol (N/%)	86 (50.3)	116 (39.5)	202 (43.4)

DISCUSIÓN

Se observa en los resultados, que los modelos de puntuación tienen un buen rendimiento en nuestra población para predecir *E. coli* productora de BLEE, sin embargo el punto de corte identificado en este estudio es más bajo que el establecido en las publicaciones de los modelos (3 para Tumbarello y 4 para Duke) sin encontrar una sensibilidad tan alta como la establecida en estos estudios (94% para Tumbarello y 87% para Duke), sin embargo con especificidad mejor que la reportada por Tumbarello (41%) y similar a la reportada por Duke (69%). Estas diferencias no se refieren al tamaño de muestra (similar en los tres estudios), ni en la prevalencia (24.6% para Duke y 33% para Tumbarello), por lo que se necesita mayor análisis para establecer una causa.

Se requiere un análisis prospectivo de factores de riesgo para BLEE en nuestra población para establecer un modelo de puntuación predictivo para este tipo de resistencias que cada año aumenta, ya que con los modelos estudiados, un solo factor de riesgo sería predictivo de resistencia, lo que no necesariamente correlaciona con lo encontrado en este estudio, así como la posibilidad de incluir otras variables individuales como diabetes mellitus y la presentación clínica que se han reportado asociadas a este riesgo en este y otros estudios previos.

Es de esperarse que las resistencias antibióticas sean mayores en bacterias productoras de BLEE. Por su prevalencia TMP/SMX y ciprofloxacino, incluso sin riesgo de BLEE, no es de primera elección en nuestra población. Sin embargo la identificación de *E. coli* productoras de BLEE es de importancia no solamente por su resistencia a cefalosporinas, sino por la creciente resistencia a nitrofurantoína, reportada en este estudio, que limita las opciones de tratamiento ambulatorio para estos microorganismos.

Actualmente la toma de urocultivo no se recomienda en pacientes sin factores de riesgo para resistencia o infecciones complicadas, sin embargo, el aumento en la prevalencia de BLEE y de resistencias bacterianas, sugiere reevaluar esta recomendación.

Las limitaciones de este estudio incluyen las intrínsecas a los estudios retrospectivos, considerando datos incompletos, omisiones en captura de datos y selección de muestra. Aunado a lo anterior, la determinación de *E. coli* BLEE se realizó por métodos automatizados, sin comprobación por estándar de oro, lo que puede alterar el grupo de comparación. La población estudiada son pacientes que acudieron a valoración a un servicio de urgencias de un hospital de tercer nivel, lo que puede sesgar el estudio hacia pacientes más complicados. La información reportada no es extrapolable a otra población.

CONCLUSIONES

Los modelos de puntuación de Tumbarello y Duke resultan útiles en la predicción de infecciones de vías urinarias adquiridas en la comunidad por E. coli productora de BLEE con una puntuación de 2 o más en nuestra población.

AGRADECIMIENTOS

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. (2015). Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nature Reviews Microbiology*. 13:1-16.
2. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Wome: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clinical Infectious Diseases*. (2011). 52(5):103-20.
3. Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund-Johansen TE, Cai T, Çek M, Köves B et al. Guidelines on Urological Infections. *European Association of Urology*. (2015).
4. Informe sobre la salud de los mexicanos 2015. Diagnóstico general de la salud poblacional. www.dged.salud.gob.mx/contenidos/dedss/issm2015.html
5. Grigoryan L, Trautner BW, Gupta K. Diagnosis and Management of Urinary Tract Infections in the Outpatient Setting A Review. *JAMA*. (2014). 312(16):1677-84.
6. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Elsevier Saunders. Eight edition. (2015). 886-913.
7. Morrissey I, Hackel M, Badal R, Bouchillon S, Hqwser S, Biedenbach D. A Review of Ten Years of the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) from 2002 to 2011. (2013). 6;1335-46.

8. Pitout J.D., Laupland K.B. (2008). Extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infectious Diseases*, 8:159-66.
9. Calbo E., Romani V., Xercavins M., Gómez L., García Vidal C., Quintana S., Vila J., Garau J. (2005). Risk factors for community-onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum β -lactamases. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 57:780-3.
10. Poulou A, Grivakou E, Vrioni G et al. Modified CLSI Extended-Spectrum β -Lactamase (ESBL) Confirmatory Test for Phenotypic Detection of ESBLs among *Enterobacteriaceae* Producing Various β -Lactamases. *Journal of Clinical Microbiology*. (2014) 52(5);1483-9.
11. Ben-Ami R., Rodríguez-Baño J., Arslan H., Pitout J.D., Quentin C., Calbo E.S., Azap Ö.K., Arpin C., Pascual A., Livermore D.M., Garau J., Carmeli Y. (2009). A Multinational Survey of Risk Factors for Infection with Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in Nonhospitalized Patients. *Clinical Infectious Diseases*. 49:682-90.
12. Oteo J., Pérez-Vázquez M., Campos J. (2010). Extended-spectrum β -lactamase producing *Escherichia coli*: changing epidemiology and clinical impact. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 23:320-6.
13. Arana DM, Rubio M, Alós JI. Evolution of antibiotic multiresistance in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates from urinary tract infections: A 12-year analysis (2003-2014). *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* (2017) 35(5); 293-8.
14. Azap ÖK, Arslan H, Serenfanoglu K et al. Risk factors for extended-spectrum β -lactamase positivity in uropathogenic *Escherichia coli* isolated from community-acquired urinary tract infections. *Clin Microbiol Infect* (2010) 16:147-51.
15. Hertz FB, Nielsen JB, Schønning K et al. Population structure of Drug-Susceptible *Escherichia coli* from Community-Acquired Urinary Tract Infections. *BMC Microbiology*. (2016) 16;63.

16. Salles MJC, Zurita J, Mejía C, Villegas MV. Resistant Gram-negative infections in the outpatient setting in Latin America. *Epidemiol. Infect.* (2013) 142; 2459-72.
17. Doi Y, Park YS, Rivera JI, et al. Community-Associated Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* Infection in the United States. *Clinical Infectious Diseases.* (2013); 56(5):641-8.
18. Rossignol L, Vaux S, Maugat S et al. Incidence of urinary tract infections and antibiotic resistance in the outpatient setting: a cross-sectional study. *Infection* (2017) 45(1); 33-40.
19. Calderón-Jaimes E, Casanova-Román G, Galindo-Fraga A, et al. Diagnóstico y tratamiento de las infecciones en vías urinarias: un enfoque multidisciplinario para casos no complicados. *Bol Med Hosp Infant Mex.* (2013);70(1):3-10.
20. Rendón-Medina MA, Reyes-Arcos A, Rosas-Bello JB, Rodríguez-Weber F. Infecciones de vías urinarias. Patrón de resistencia in vitro de *E. coli* y *E. coli* ESBL a quinolonas, trimetoprima-sulfametoxazol y nitrofurantoína. *Med Int Mex.* (2012); 28(5); 434-9.
21. Cornejo-Dávila V, Palmeros-Rodríguez MA, Uberetagoyna I et al. Management of complicated urinary tract infections in a referral center in Mexico. *Int Urol Nephrol* (2015) 47:229-33.
22. Velázquez-Acosta C, Cornejo-Juárez P, Volkow-Fernández P. Resistencia bacteriana de cultivos de orina en un hospital oncológico: seguimiento a diez años. *Salud Pública Mex* (2016); 58:446-52.
23. Lautenbach E., Patel J.B., Bilker W.B., Edelstein P.H., Fishman N.O. (2001). Extended-Spectrum β -lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: Risk Factors for Infection and Impact of Resistance on Outcomes. *Clinical Infectious Diseases.* 32: 1162-71.
24. Colodner R, Rock W, Chazan B et al. Risk factors for the development of extended-spectrum β -lactamase-producing bacteria in nonhospitalized patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (2004); 23: 163–7.

25. Rodríguez-Baño J, Alcalá JC, Cisneros JM et al. Community Infections Caused by Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli*. *Arch Intern Med.* (2008). 168(17):1897-902.
26. Augustine MR, Testerman TL, Justo JA et al. Clinical Risk Score for Prediction of Extended-Spectrum β -lactamase-Producing Enterobacteriaceae in Bloodstream Isolates. *Infect Control Hosp Epidemiol* (2016); 1-7.
27. Tumbarello, M., Treccarichi, E. M., Bassetti, M., De Rosa, F. G., Spanu, T., Di Meo, E., ... Cauda, R. (2011). Identifying patients harboring extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae on hospital admission: Derivation and validation of a scoring system. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 55(7), 3485–90.
28. Johnson S.W., Anderson D.J., May D.B., Drew R.H. Utility of a Clinical Risk Factor Scoring Model in Predicting Infection with Extended-Spectrum beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae on Hospital Admission. *Infection Control Hospital Epidemiology.* (2013)., 34(4): 385-92. doi:10.1086/669858.
29. Lin HA, Yang YS, Wang JX et al. Comparison of the effectiveness and antibiotic cost among ceftriaxone, ertapenem, and levofloxacin in treatment of community-acquired complicated urinary tract infections. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* (2016) 49; 237-42.
30. Sotomayor de Zavaleta M, Ponce de León Garduño A, Guzmán Esquivel J et al. Recomendaciones de expertos mexicanos en el tratamiento de las infecciones del tracto urinario en pacientes adultos, embarazadas y niños. *Rev Mex Urol* (2015); 75(2): 1-46.
31. Garau J, Nicolau DP, Wullt B, Bassetti M. Antibiotic stewardship challenges in the management of community-acquired infections for prevention of escalating antibiotic resistance. *Journal of Global Antimicrobial Resistance.* (2014). 2; 245-53.
32. Tang SS, Apisarnthanarak A, Hsu LY. Mechanisms of β -lactam antimicrobial resistance and epidemiology of major community- and healthcare-associated multidrug-resistant bacteria. *Adv. Drug Deliv. Rev.* (2014).

33. Bours PH et al. 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*. (2010); 14:e770-4.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Marco Villanueva Reza por su asistencia en la captura de información para la base de datos.

Al Dr. Rogelio Domínguez Moreno y Dr. Diego Alberto Jaime Villalon por su asistencia con el análisis estadístico.

Al Dr. David Humberto Martínez Oliva por el material bibliográfico, su apoyo para concretar esta tesis y su edición.