



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL
ESTADO**

**“INFECCIÓN DE VÍAS URINARIAS EN PACIENTES DEL HOSPITAL REGIONAL
LICENCIADO ADOLFO LÓPEZ MATEOS Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:

DIANA ALEJANDRINA GUTIÉRREZ ALEJANDRO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

ASESOR DE TESIS:

DR. JORGE VILLALPANDO HERNÁNDEZ

NO. DE REGISTRO DE PROTOCOLO: 675.2018

CIUDAD DE MÉXICO, 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DR. JULIO CESAR DIAZ BECERRA
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. FELIX ESPINAL SOLIS
JEFE DE ENSEÑANZA MEDICA

DRA. MARTHA EUNICE RODRIGUEZ
ARELLANO
JEFE DE INVESTIGACIÓN

DR. RICARDO SANTIAGO RAMÍREZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA

DR. JORGE VILLALPANDO HERNÁNDEZ
ASESOR DE TESIS

RESUMEN

Antecedentes: La infección del tracto urinario consisten en colonización y multiplicación microbiana, en el tracto urinario. Las infecciones de vías urinarias son mas frecuentes en mujeres y 50% al menos una vez en su vida presentaran infección de tracto urinario, lo que se relaciona con actividad sexual, embarazos y edad. En el hombre tiene dos picos de incidencia: durante el primer año de vida y mayores de 50 años en relación con presencia de patología prostática o manipulaciones urológicas. Las infecciones en vías urinarias representan la primera causa de consulta médica en mujeres en edad reproductiva. En 2010, se reportaron 1,204,032 casos en adultos de 25 a 44 años de edad, con una tasa de incidencia de 3000 por cada 100,000 habitantes. En mayores de 60 años, la tasa de incidencia fue de 6000 por cada 100,000 habitantes, con predominio en el sexo masculino. Las enterobacterias, especialmente *Escherichia coli* y *Klebsiella spp*, son los patógenos comunes asociados a cateterización urinaria; pero en unidades de cuidado intensivo, *Candida spp* (18%), *Enterococcus spp* (10%) y *Pseudomonas aeruginosa* (9%) son más prevalentes.

Objetivo: Determinar aquellos factores de riesgo para el desarrollo de infecciones de vías urinarias, en pacientes hospitalizados en el Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos.

Material y métodos: Estudio transversal, observacional, realizado en 150 pacientes hospitalizados, con infección de vías urinarias en el Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado de 2018-2019. Se utilizó chi cuadrada y T de Student para obtener un análisis univariado y multivariado para determinar que factores de riesgo fueron estadísticamente significativos para el desarrollo de infecciones de vías urinarias complicadas.

Resultados: Se recopilaron un total de 150 pacientes con infecciones de vías urinarias, dentro de los cuales se encontraron en rango de edad 22 años hasta 89 años, siendo 79 mujeres y 71 hombres, con una media de edad 63.5, respecto a las comorbilidades más frecuentemente asociadas se encontró Diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica. Se realizó análisis multivariado encontrando que los factores significativamente asociados con valor de $p < 0.05$: el uso de antibióticos en los 30 días previos OR 4.52 (IC 4.473-4.618), pacientes portadores de nefrostomías OR 2.845 (IC 2.754-3.350), diálisis OR 2.351 (IC 2.323-2.674), portadores de catéteres Doble J OR 1.977 (IC 1.927-1.977).

Conclusiones: Dentro de este análisis se encontró que el uso de antibióticos durante los 30 días previos si contribuye al desarrollo de infecciones de vías urinarias complicadas, así como aquellos pacientes con antecedente de manipulación de vía urinaria (nefrostomías, colocación de catéteres Doble J) se observó que si contribuye al desarrollo de estas infecciones.

ABSTRACT

Background: Urinary tract infection consists of colonization and microbial multiplication in the urinary tract. Urinary tract infections are more frequent in women and 50% at least once in their lives will present urinary tract infection, which is related to sexual activity, pregnancy and age. In men, it has two incidence peaks: during the first year of life and over 50 years in relation to the presence of prostate disease or urological manipulations. Urinary tract infections represent the first cause of medical consultation in women of reproductive age. In 2010, 1,204,032 cases were reported in adults 25 to 44 years of age, with an incidence rate of 3,000 per 100,000 inhabitants. In those over 60 years of age, the incidence rate was 6000 per 100,000 inhabitants, with a predominance of males.

Enterobacteriaceae, especially *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp, are the common pathogens associated with urinary catheterization; but in intensive care units, *Candida* spp (18%), *Enterococcus* spp (10%) and *Pseudomonas aeruginosa* (9%) are more prevalent.

Objective: To determine those risk factors for the development of urinary tract infections in hospitalized patients at the Adolfo López Mateos Regional Hospital.

Material and methods: Cross-sectional, observational study carried out on 150 hospitalized patients with urinary tract infection at the Adolfo López Mateos Regional Hospital of the Institute of Security and Social Services for State Workers from 2018-2019. Chi squared and Student's t-test were used to obtain a univariate and multivariate analysis to determine which risk factors were statistically significant for the development of complicated urinary tract infections.

Results: A total of 150 patients with urinary tract infections were collected, among whom were in the age range 22 years to 89 years, with 79 women and 71 men, with a mean age of 63.5, with respect to the most frequently associated comorbidities. Type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease were found. Multivariate analysis was performed, finding that the factors significantly associated with a p value of <0.05: the use of antibiotics in the previous 30 days OR 4.52 (IC 4.473-4.618), patients with nephrostomies OR 2.845 (IC 2.754-3.350), dialysis OR 2,351 (IC 2,323-2,674), Double J OR 1,977 catheter carriers (IC 1,927-1,977).

Conclusions: Within this analysis it was found that the use of antibiotics during the previous 30 days does contribute to the development of complicated urinary tract infections, as well as those patients with a history of urinary tract manipulation (nephrostomies, placement of Double J catheters) observed that it does contribute to the development of these infections.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres Silvia Alejandro y Alfonso Gutiérrez, por motivarme a seguir adelante, por creer en mí y por todo el apoyo que me han brindado a lo largo de este proceso. Todo esto no sería posible sin ustedes.

A mis hermanos Areli, Esaú y Zulina por estar siempre conmigo y apoyarme a lo largo de este camino.

A mi tía Olivia, que es como una segunda madre para mí, gracias por estar siempre cerca.

INDICE

1. RESUMEN.....	4
2. ABSTRACT	5
3. AGRADECIMIENTOS.....	6
4. INTRODUCCIÓN.....	8
5. MARCO TEÓRICO	
a. Epidemiología.....	11
b. Etiología.....	12
c. Factores de riesgo.....	11
i. Fisiopatología.....	15
Formación de biopelículas.....	16
ii. Cambios morfológicos.....	17
6. Planteamiento del problema.....	18
7. Justificación.....	18
8. Hipótesis.....	18
9. Objetivos	
a. Objetivo general.....	19
b. Objetivo específico.....	19
10. Material y métodos.....	19
11. Resultados	21
12. Discusión.....	30
13. Conclusiones.....	31
14. Referencias	33

INTRODUCCIÓN

Infecciones tracto urinario suceden cuando microbios patogénicos colonizan uretra, vejiga, uréteres o riñones. Las infecciones urinarias afectadas a individuos de todos los grupos de edad y ambos sexos, aunque ocurren con mayor frecuencia en caso contrario en mujeres sanas. Se estima que 1 de cada 3 mujeres sufrirá una infección urinaria a la edad de 24 años, con el 50% de las mujeres, experimentando una infección urinaria al menos una vez durante su vida. La probabilidad de recurrencia durante un período de 12 meses aumenta al 46%. Individuos con anormalidades anatómicas del tracto urinario y los pacientes con catéteres urinarios son excepcionalmente propensos a infecciones urinarias y puede desarrollar infecciones crónicas complicadas difíciles de erradicar. La cistitis, es el tipo más común de infección de vías urinarias, asociada con aumento de frecuencia urinaria y urgencia, disuria, orina turbia o hematuria. Fiebre puede coincidir con cistitis, pero se asocia más frecuentemente con pielonefritis.

Las infecciones de tracto urinario asociadas a catéteres se han documentado hasta 40% de todas las infecciones nosocomiales y la fuente más frecuente de enfermedades infecciosas adquiridas en el hospital. Las infecciones de vías urinarias asociadas a catéteres vesicales en su mayoría son asintomáticos y se caracteriza 10^5 unidades formadoras de colonias por mililitro de orina que no causa signos de infección o síntomas. Una infección sintomática generalmente correlacionada con unidades formadoras de colonias, además de síntomas asociados como fiebre, disuria, urgencia miccional, dolor en flancos, leucocitosis. El riesgo de que las infecciones asociadas a catéter sean sintomáticas aumenta durante la hospitalización por la formación de biopelículas bacterianas en la superficie del catéter; esto explica porque el tracto urinario a largo plazo de pacientes hospitalizados representa mayor riesgo de contraes sepsis causadas por bacterias gran negativas. Dentro de los factores de riesgo el cateterismo a largo plazo es usado en pacientes mayores o discapacitadas siendo factor de riesgo para muchos años.

La resistencia de los patógenos bacterianos a los antibióticos de uso común es un problema de salud pública cada vez mayor, que amenaza la eficacia de los antibióticos. El uso de antibióticos beneficia a las cepas resistentes, lo que agrava el problema con el tiempo. A nivel de un solo paciente, la eficacia del tratamiento antimicrobiano depende en gran medida de que la elección de antibióticos coincida correctamente con las susceptibilidades

específicas del patógeno. Idealmente, la prescripción correcta debe basarse en la medición directa de la susceptibilidad a los antibióticos del patógeno infeccioso. Sin embargo, en la práctica, para proporcionar una intervención clínica rápida, los medicamentos a menudo se recetan empíricamente en ausencia de mediciones de susceptibilidad al cultivo, con el riesgo de un tratamiento incorrecto y, por lo tanto, ineficaz.

Este problema es de particular importancia en las infecciones del tracto urinario, una de las infecciones adquiridas en la comunidad más frecuentes en todo el mundo, para la cual la práctica común del tratamiento empírico se ve comprometida por la frecuencia sustancial de infecciones resistentes. Las infecciones urinarias se encuentran entre las infecciones bacterianas más comunes, con más de 150 millones de casos anuales en todo el mundo. Una de cada tres mujeres tendrá al menos una infección urinaria sintomática a los 24 años, y más de la mitad se verá afectada durante su vida. El tratamiento de estas infecciones representa aproximadamente el 8% del uso no hospitalario de antibióticos, a menudo como parte de la prescripción empírica. Los agentes etiológicos comunes de las infecciones urinarias son diversos, como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus mirabilis*, así como bacterias gram positivas como *Enterococcus faecalis*. Estos patógenos a menudo son resistentes a varios antibióticos, con tasas de resistencia de infecciones superiores al 20% para los fármacos de uso común, lo que enfatiza el desafío de prescribir empíricamente los antibióticos específicos a los que es susceptible el patógeno infectante.

El riesgo de que una infección sea resistente a diferentes antibióticos se asocia con la demografía del paciente y las comorbilidades. Los factores demográficos conocidos asociados con la resistencia incluyen la edad avanzada, el género, la etnia, la residencia en una casa de retiro y los viajes a países en desarrollo. Las comorbilidades conocidas asociadas con la resistencia incluyen la presencia de un catéter urinario, inmunodeficiencia y diabetes.

La mayoría de las infecciones del tracto urinario son infecciones ascendentes causadas por enterobacteriaceae. Se clasifican en infecciones no complicadas, asociadas con ninguna enfermedad subyacente obvia e infecciones complicadas con una enfermedad subyacente. En mujeres premenopáusicas con cistitis aguda, cocos grampositivos, como *Staphylococcus saprophyticus*, se aíslan relativamente con frecuencia, mientras que los organismos Gram-negativos de *E. coli* muestran un 90% o más de susceptibilidad a las

penicilinas cuando se administran en combinación con un inhibidor de la b-lactamasa (BLI), cefalosporinas o fluoroquinolonas. Por lo tanto, las fluoroquinolonas pueden ser las primeras elección cuando la bacteria causante es desconocida o confirmada ser cocos grampositivos, mientras que las penicilinas con un BLI o cefalosporinas se recomiendan cuando los resultados del examen de orina revelan una infección por bacilos gramnegativos. En comparación con las mujeres premenopáusicas con cistitis aguda, la frecuencia de aislamiento de cocos grampositivos es baja y los organismos aislados de E. coli muestran una alta tasa de resistencia a fluoroquinolonas en mujeres posmenopáusicas.

En casos complicados con cistitis, un examen de urocultivo debe realizarse antes de la administración de antimicrobianos para identificar la bacteria causante y examinar la susceptibilidad a antimicrobianos. En casos de infección recurrente o refractaria del tracto urinario, una orina el examen de cultivo debe realizarse después de un antimicrobiano intervalo de 3 días después de la terminación de cualquier precedente administración de antimicrobianos para identificar bacterias causantes.

Cistitis complicada. Son aquellos pacientes con una enfermedad subyacente del tracto urinario o sistémica. Es probable que la enfermedad desarrolle una infección del tracto urinario, que puede ser recurrente y refractario. Enfermedades comúnmente subyacentes incluyen hipertrofia benigna de próstata, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, vejiga neurogénica, estenosis uretral y cálculos en la vejiga. Las anomalías congénitas del tracto urinario a menudo se encuentran en niños, mientras que los tumores malignos y la vejiga neurogénica son frecuentemente observados en personas mayores. Enfermedades subyacentes incluye no solo anormalidades anatómicas o funcionales de tracto urinario, pero también estado inmunosupresor debido a diabetes, o administración de esteroides o agentes anticancerígenos.

La pielonefritis es causada por una infección retrógrada del tracto urinario y característicamente tiende a complicarse por una infección del torrente sanguíneo debido a la extensión de destrucción tisular desde los conductos colectores hasta el parénquima renal. La enfermedad puede clasificarse como aguda no complicada pielonefritis o pielonefritis complicada con enfermedad subyacente (por ejemplo, hipertrofia de próstata, vejiga neurogénica, cálculos, cateterismo urinario, tumores malignos o inmunosupresores

debido a diabetes o administración de esteroides orales). La pielonefritis aguda no complicada ocurre con frecuencia en la vida sexual. Además de los síntomas de cistitis (no percibido en algunos pacientes), síntomas sistémicos, como fiebre y malestar general, y síntomas locales, como dolor del ángulo costovertebral. Además, los síntomas gastrointestinales, como náuseas y vómitos, a menudo se observan simultáneamente. Similar a los microorganismos causales de la cistitis, por ejemplo E. coli para el 70% de la pielonefritis no complicada, mientras que microorganismos causales de pielonefritis complicada varían ampliamente y son difíciles de predecir.

La infección del tracto urinario representa el 11-25% de las diversas infecciones observadas en pacientes en diálisis. Además, 28-45% esos pacientes muestran orina purulenta y 25% de bacteriuria. Las bacterias detectadas en pacientes en diálisis con una infección varían ampliamente desde cocos grampositivos hasta bacilos gramnegativos.

EPIDEMIOLOGÍA

Principales factores de riesgo identificados para ITU en la comunidad son edad, historia previa de ITU, actividad sexual y diabetes mellitus. Se ha demostrado un aumento de las infecciones urinarias con la edad en hombres. Por el contrario, en las mujeres hay una tendencia a la disminución de las infecciones urinarias en la edad media (35-65) con un aumento seguido después de la edad de 65 años. Después 65 años de edad en personas no institucionalizadas, la tasa de ITU fue del 10.9% para hombres y del 14% para mujeres. En mujeres después de los 85 años, un tercio eran diagnosticadas con ITU dentro de un período de 1 año y dos tercios en un período de 5 años. Se ha encontrado que la historia de las infecciones urinarias anteriores es asociada con un mayor riesgo de desarrollar una infección asociada a catéter urinario en mujeres jóvenes. Un estudio realizado entre mujeres posmenopáusicas de hasta 75 años identificadas que un número de por vida de infecciones urinarias más de cinco (OR: 6.9, IC: 3.5-13.6) fue el predictor más fuerte de una nueva infección urinaria. Actividad sexual: relaciones sexuales recientes dentro las últimas 48 h tanto en jóvenes como en posmenopáusicas se ha encontrado que las mujeres son un riesgo independiente factor de infección urinaria sintomática aguda.

ETIOLOGÍA

Escherichia coli es la principal causa de infecciones tracto urinario, es responsable del 80% de casos no complicados por cistitis y pielonefritis adquiridas en la comunidad. Menos frecuentemente son infecciones ocasionadas por *Staphylococcus saprophyticus*, *Klebsiella* spp, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas* spp y *Enterococcus faecalis*. En pacientes con anormalidades anatómicas o pacientes cateterizados, la etiología microbiana es diversa; aunque *Escherichia coli* es el más frecuente, estos pacientes tienen mayor prevalencia de desarrollar infecciones por *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens* y estreptococo grupo B y un incremento en la susceptibilidad de infecciones fúngicas por especies de *Candida*.

La mayoría de los microorganismos que causan infecciones asociadas a catéter urinario son de la microbiota endógena de perineo que asciende la uretra a la vejiga a lo largo de la superficie externa del catéter. Una proporción menor de microorganismos (34%) se introducen por vía intraluminal contaminación del sistema de recolección por fuentes exógenas, lo que frecuentemente resulta por transmisión cruzada de organismos de manos del personal de salud. Aproximadamente el 15% de los episodios de bacteriuria asociada a la atención médica ocurren en grupos de transmisión de paciente a paciente dentro de un hospital. Raramente, organismos, tales como *Staphylococcus aureus*, causan infección urinaria por diseminación hematológica.

Las enterobacterias, especialmente *Escherichia coli* y *Klebsiella* spp, son los patógenos comunes asociados a cateterización urinaria; pero en unidades de cuidado intensivo, *Candida* spp (18%), *Enterococcus* spp (10%) y *Pseudomonas aeruginosa* (9%) son más prevalentes. Hospitales europeos informan un espectro similar de microorganismos asociados con infecciones urinarias nosocomiales, a excepción de *Pseudomonas* spp, que fueron aisladas en solo el 7% de los cultivos de orina.

Entre los aislamientos de *E. coli* por infecciones asociadas a catéter urinario en entornos de cuidados intensivos y hospitalización en 2009 a 2010, 29.1% y 33.5%, respectivamente, fueron resistentes a las fluoroquinolonas. Muchas Enterobacteriaceae produjeron betalactamasas de espectro extendido; 26.9% de neumonía *K. oxitoca* y 12.3% de aislados de *E. coli* de pacientes con infecciones asociadas a catéter urinario eran resistentes a las cefalosporinas de espectro extendido. Alarmantemente, durante este mismo período de

tiempo, el 12.5% de *Klebsiella* spp de pacientes con catéter urinario eran resistentes a carbapenémicos.

Los enterococos surgieron como una causa reportada de asistencia médica asociada IU entre 1975 y 1984. Aunque la importancia clínica de los enterococos aislados de la orina es cuestionable, los dispositivos de drenaje urinario sirven como depósito para aparición y propagación de cepas resistentes a la vancomicina en pacientes agudos a corto y largo plazo entornos de atención. También rara vez se asocia con complicaciones cuando se aísla de la orina, *Candida* spp representan el 28% de las infecciones asociadas a catéter reportadas en las unidades de cuidados intensivos. *Staphylococcus aureus* es causa infrecuente de infecciones asociadas a catéter pero, cuando se identifica, deben ser consideradas rápidamente para bacteriemia o endocarditis coincidentes.

FACTORES DE RIESGO

Para el desarrollo de infección de vías urinarias complicadas se han asociados ciertos factores como embarazo, anomalías funcionales de vejiga, vejiga neurogénica, trasplante renal, litiasis renal, anomalías estructurales de tracto urinario, diabetes, género masculino, cateterismo urinario, instrumentación, diabetes, hospitalización reciente, antibiótico previo y edad avanzada.

Dentro de los factores en mujeres para el desarrollo de infecciones de vías urinarias son relaciones sexuales, uso de espermicidas, diferente pareja sexual en el último año. La exposición a antibióticos previamente se demostró que aumentaba riesgo relativo de infección urinaria en mujeres premenopáusicas sanas. La patogénesis se identificó que ocasiona alteraciones en la microbiota normal de mucosa urogenital, en especial microbiota vaginal, que contiene bacilos protectores. La evidencia indica que la exposición a antimicrobianos está asociada a alteraciones de la microbiota urogenital. Las enterobacterias son las más comunes en infecciones de tracto urinario, además de ocasionar infecciones prolongadas y persistentes. El aumento de la colonización vaginal y periuretral con organismos entéricos se acompaña de la pérdida de lactobacilos vaginales protectores. Los lactobacilos vaginales productores de H₂O₂ tienen efecto protector y aquellas mujeres que carecen de ellos tienen mayor riesgo de vaginosis bacteriana, virus de inmunodeficiencia humana y *Neisseria gonorrhoeae* así como colonización vaginal de *E.*

coli. Esto último se explica por disminución de pH vaginal, producción de bacteriocinas, tensioactivos y otros productos antimicrobianos y producción de H₂O₂ que es microbicida para muchas especies bacterianas y esta actividad microbicida es de 10 a 100 veces mayor cuando se combina con anión cloruro y mieloperoxidasa, que se encuentran en la vagina. Este sistema de defensa antimicrobiana vaginal tiene una potente actividad in vitro en contra de E. coli y otros microorganismos.

La falta de estrógenos después de la menopausia produce una disminución o pérdida completa en lactobacilos vaginales. Se ha encontrado en pacientes que el mecanismo clave de defensa del huésped de la mucosa urogenital se asocian con estrógeno.

Los factores clave del huésped mecánicos y funcionales para la patogénesis de infecciones de tracto urinario como litiasis renal infectada, pielonefritis obstructiva se asocia a morbilidad alta y sepsis. Clínicamente las anomalías anatómicas o funcionales del tracto urinario deben abordarse de inmediato.

Los factores dependientes del huésped como sexo femenino, aproximadamente la mitad de las mujeres autoafirman haber cursado con al menos 1 episodio de infección de vías urinarias que requiere tratamiento a la edad de 32 años.

Un factor de riesgo común y prevenible para infecciones urinarias por multidrogoresistentes es el uso previo de antimicrobianos. Estudios recientes han demostrado ese uso de antimicrobianos en las 4 semanas a 1 año anterior aumentando el índice de infección con multidrogoresistentes. El uso de fluoroquinolonas y anti pseudomonas, penicilinas, así como más días acumulativos de tratamiento con cualquier antimicrobiano antes de la presentación de la infección urinaria fue más asociado con resistencia. Pacientes hospitalizados por 48 horas que reside en un hogar de ancianos o que se encuentra en hemodiálisis en los 3 meses previos tenían mayores tasas de resistencia. Pacientes con factores genitourinarios complicados como residencia permanente de catéteres, se asocian más frecuentemente a infecciones por uropatógenos multidrogoresistentes. Los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidades de ser inmunocomprometidos, tienen comorbilidades y son hospitalizados con más frecuencia que los pacientes más jóvenes y mayor probabilidad de desarrollar infecciones con patógenos multidrogoresistentes. Por razones similares, los pacientes con diabetes corren riesgo de infecciones urinarias recurrente que, con el tiempo plantean mayor riesgo de resistencia. Mientras que los hombres tienen menor riesgo que las

mujeres, los hombres tienen un mayor riesgo de infecciones urinarias con patógenos multidrogoresistentes. Además de seleccionar un agente antimicrobiano con actividad contra el uropatógeno predicho o identificado, la elección del agente también puede estar influenciado por factores como el historial de alergias, interacciones farmacológicas y tolerabilidad.

FISIOPATOLOGÍA

Los uropatógenos utilizan diferentes mecanismos para la supervivencia en respuesta al estrés en la vejiga, como las respuestas inmunes. Al formar biofilms y experimentar cambios morfológicos, los uropatógenos pueden persistir y causar infecciones recurrentes.

Las infecciones asociadas con catéteres a largo plazo están asociados con 2 o más organismos en 77% a 95% de los episodios, y 10% tienen más de 5 especies de organismos presentes. Biopelículas, compuestas de grupos de microorganismos y matriz extracelular (principalmente materiales de polisacárido), se forman en las superficies internas y externas de los catéteres urinarios poco después de la inserción. Típicamente, la biopelícula se compone de un tipo de microorganismo, aunque las biopelículas polimicrobianas son posibles. Microorganismos dentro de la biopelícula ascienden el catéter a la vejiga en 1 a 3 días. Los antimicrobianos penetran mal en biopelículas, y los microorganismos crecen más lentamente en las biopelículas, disminuyendo los efectos de muchos antimicrobianos. Los microorganismos, los patrones de resistencia y los factores de biopelícula mencionado anteriormente tienen implicaciones significativas para el manejo de las infecciones asociadas a catéter urinario.

La formación de bacterias en biopelículas en dispositivos médicos, incluidos implantes, catéteres venosos centrales y catéteres del tracto urinario se ha convertido en un problema mundial grave. La superficie de bacterias, que están incrustadas en una matriz compleja de sustancias poliméricas extracelulares, son altamente resistentes a antibióticos, así como al sistema inmune humano y por lo tanto, difícil de erradicar. Biopelículas que crecen en catéteres se han demostrado en orina múltiples especies. Se han identificado biopelículas de bacterias como *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Providencia stuartii*, *Morganella morganii*, *Enterococcus faecalis* y *Klebsiella pneumoniae*, en pacientes cateterizados por largo tiempo.

Formación de biopelículas

El ADN extracelular (eDNA), los exopolisacáridos llamados sustancias poliméricas extracelulares, pili, flagelos y otras fibras adhesivas crean un andamio para formar una comunidad bacteriana multicelular que está protegida de las respuestas inmunes, los agentes antimicrobianos.

La resistencia antimicrobiana de los uropatógenos aumenta con la maduración de la biopelícula, ya que la biopelícula proporciona una barrera física para la entrada de antibióticos. Por lo tanto, comprender la formación de biofilm específica de la especie y los mecanismos de dispersión es crucial para el desarrollo de nuevas terapias que eviten la colonización, como los inhibidores de biofilm, las moléculas antiadhesivas y las moléculas que inducen la dispersión bacteriana.

La *Escherichia coli* uropatógena forma comunidades bacterianas intracelulares similares a biopelículas que protegen a sus miembros de neutrófilos y antibióticos. El pili tipo 1, el antígeno 43 y las fibras adhesivas de la superficie llamadas curli inducen la formación de biopelículas al mediar las interacciones interbacterianas y la unión a las superficies. La transcripción del antígeno 43 está regulada por el regulador del estrés oxidativo (OxyR; también conocido como activador de genes inducibles por peróxido de hidrógeno), mientras que los genes de pilis y fibra de curli tipo 1 están regulados por la proteína B resistente a la polimixina (PrmB; también conocida como BasS) en detección de hierro, que conduce a la fosforilación de la proteína A resistente a la polimixina (PmrA; también conocida como BasR) y al regulador de detección de quórum B (QseB). La formación de biopelículas de *E. coli* uropatógena en los catéteres depende del pili tipo 1.

Proteus mirabilis produce ureasa, que hidroliza la urea a dióxido de carbono y amoníaco. Esto aumenta el pH de la orina y genera cristales de calcio y precipitados de fosfato de amonio y magnesio, que se incorporan a las cápsulas de polisacárido, formando biopelículas cristalinas en el catéter. El regulador de la actividad de enjambre de fosfotransferasa (RsbA) regula al alza la expresión de polisacáridos, reprime el enjambre y mejora la formación de biopelículas. Los pilis resistentes a la manosa tipo *Proteus* (MR / P) se asocian íntimamente con las capas de cristal, promoviendo la formación de biopelículas. La limitación de oxígeno en la biopelícula activa la expresión de pili MR / P induciendo a la recombinasa MrpI a

reorientar el promotor de los genes pilis. Del mismo modo, la expresión del regulador operón fimbrial MrpJ conduce a una disminución de la motilidad, promoviendo la formación de biopelículas. *Pseudomonas aeruginosa* tiene la capacidad de formar biopelículas en catéteres y tejido de vejiga dañado a través de varios mecanismos, incluidos los autoinductores de detección de quórum que se unen a los reguladores transcripcionales LasR (que regula la expresión de elastasa (LasB)) y RhIR (que regula la síntesis de rhamnolípidos). La detección de quórum induce la producción de eDNA, rhamnolípidos, lectinas, elastasas y toxinas. Los rhamnolípidos anfifílicos permiten la formación de microcolonias al cambiar la hidrofobicidad de la superficie de *P. aeruginosa*. La maduración de la biopelícula es promovida por las adhesinas de lectina, que son importantes para las interacciones entre células bacterianas. La producción de alginatos y sustancias poliméricas extracelulares se activa cuando la di-GMP cíclica se une a los reguladores transcripcionales de la biosíntesis de alginato 44 (Alg44) y al regulador de formación de película D (PelD). Pequeños ARN del regulador de la familia de metabolitos secundarios (rsm), como rsmZ y rsmY, regulan la producción de exopolisacáridos al reducir la disponibilidad de RsmA, que es el represor transcripcional de los genes que codifican exopolisacáridos.

Cambios morfológicos

Los uropatógenos también adoptan cambios morfológicos, como la filamentación, para eludir el sistema inmunitario del huésped. Durante la maduración del IBC, la expresión del supresor de lon (SulA) inhibe la polimerización de FtsZ en una subpoblación de UPEC, bloqueando la formación del anillo de septación y la división celular. Cuando las células bacterianas filamentosas resultantes emergen de las células epiteliales, son resistentes a la muerte por neutrófilos y pueden colonizar otras células uroepiteliales ingenuas y volver a entrar en el ciclo IBC. Alternativamente, durante la colonización por *P. mirabilis*, las bacterias adoptan una morfología filamentosa como resultado de las actividades del sensor de flagelos en contacto con un catéter urinario. El contacto crea un cambio torsional en la membrana externa, y esto es detectado por el regulador ascendente de las proteínas del operón maestro flagelar (Umo), que inducen la expresión de flagelos para producir las células altamente flageladas que se requieren para el enjambre durante una infección urinaria.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las infecciones de vías urinarias nosocomiales representan un problema de salud importante, determinando asociación clara con ciertos factores asociados como predisposición de un individuo para el desarrollo de un proceso infeccioso. Se busca identificar dichos factores de riesgo y correlacionar resistencia antibiótica.

JUSTIFICACIÓN

Gran parte de la población adulta, ha cursado en algún momento de su vida con algún episodio de infección de vías urinarias, por lo que se busca determinar aquellos factores de riesgo que contribuyen a desarrollar infecciones de vías urinarias complicadas, así como identificar aquellos factores que condicionan resistencia antibiótica, correlacionando aquellos factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones como formación de abscesos, pielonefritis, sepsis, choque séptico.

Se busca identificar aquellos pacientes con comorbilidades y mal control metabólico, así como factores que predispongan a manipulación de la vía urinaria para desarrollo de infecciones de vías urinarias; mejorar control de aquellas enfermedades crónicas para disminuir el riesgo de infecciones de vías urinarias de repetición. Así como identificar aquellos que desarrollaron dicho proceso infeccioso asociado a cateterización de la vía urinaria.

HIPÓTESIS

Hipótesis nula: Determinar que los pacientes con comorbilidades asociadas no son más propensos a desarrollar infecciones de vías urinarias complicadas, ni a complicaciones sepsis, choque séptico, abscesos y pielonefritis.

Hipótesis alterna: Determinar que los pacientes con comorbilidades asociadas son más propensos a desarrollar infecciones de vías urinarias complicadas, así como asociarse a complicaciones sepsis, choque séptico, abscesos y pielonefritis.

OBJETIVO GENERAL

Determinar aquellos factores de riesgo asociados para el desarrollo de infecciones de vías urinarias, así como identificación de microorganismos más frecuentes.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar factores de riesgo asociados al desarrollo de infecciones de vías urinarias en pacientes hospitalizados.
2. Identificación de bacterias más frecuentemente asociadas en estos pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se recolectaron 150 pacientes que cursaron con infección de vías urinarias y cuentan con urocultivo, dentro de los cuales se investigaron de cada paciente factores de riesgo asociados, entre ellos comorbilidades asociados, uso de antibióticos en los últimos 30 días, así como desarrollo de complicaciones asociadas.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Infección de vías urinarias
Urocultivo.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Pacientes no hospitalizados
Pacientes pediátricos.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Pacientes con fístulas recto-vesicales.
Urocultivos reportados como muestras contaminadas.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

1. Edad
 2. Sexo
 3. Comorbilidades asociadas (diabetes mellitus tipo 2, enfermedad renal crónica, tumores sólidos, enfermedades reumatológicas, enfermedades hematológicas, pacientes post trasplante renal, enfermedad hepática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardiaca, enfermedades cerebrovasculares, enfermedades neuromusculares, lesión renal aguda, litiasis renal y trastornos tiroideos).
 4. Uso de medicamentos: inmunosupresores, corticoesteroides, quimioterapia, radioterapia.
 5. Uso de antibióticos previamente.
 6. Antecedentes: hospitalización reciente, admisión de otro hospital, infecciones bacterianas recientes, diálisis, procedimientos quirúrgicos, cateterización de la vía urinaria, colocación de catéter doble J, nefrostomías, crecimiento prostático.
 7. Uso de sondaje vesical.
- Complicaciones: Cistitis, pielonefritis, absceso renal y choque séptico.

Recursos materiales

- Urocultivos reportados por servicio de Bacteriología.
- Expedientes clínicos
- Reportes de laboratorio.
- Imagenología
- Recolección de datos gráficas de Excel

Análisis estadístico

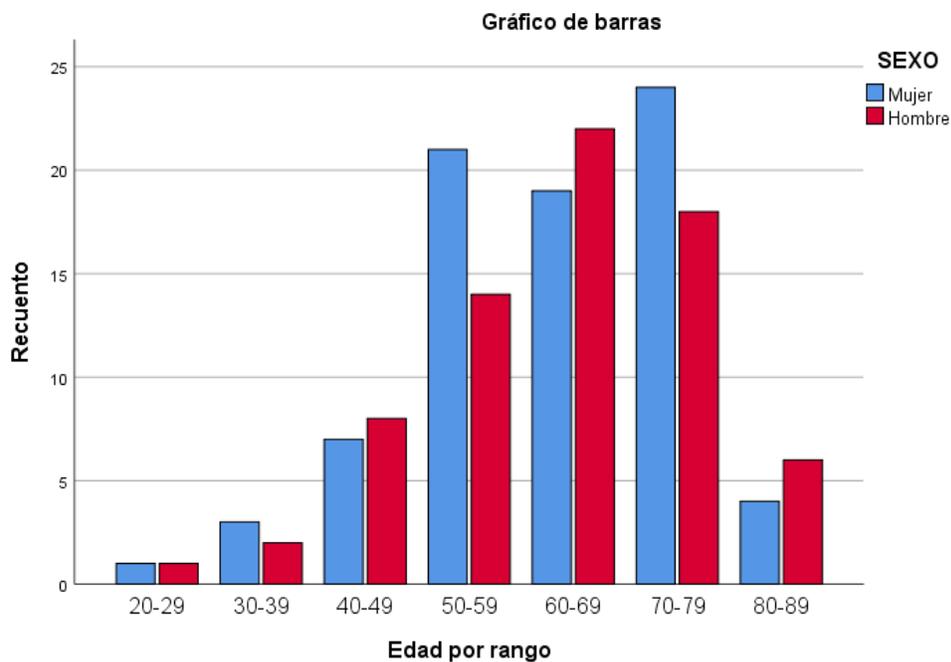
Uso de programa estadístico IBM SPSS statistics para el análisis de datos, empleando Chi cuadrada y T de student para determinar los factores que influyeron en el desarrollo de infecciones del tracto urinario. Se definió como complicaciones pielonefritis, absceso renal y choque séptico.

RESULTADOS

Se recabaron un total de 150 pacientes con infecciones de vías urinarias en el servicio de medicina interna, de los cuales se recabaron datos como edad, sexo, comorbilidades (diabetes mellitus tipo 2, enfermedad renal crónica, tumores sólidos, enfermedades hematológicas, pacientes post trasplantados, enfermedades hepáticas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardiaca, enfermedad cerebrovascular, enfermedades neuromusculares, lesión renal aguda, litiasis renal, trastornos tiroideos), antecedentes de uso de medicamentos específicamente inmunosupresores, corticoesteroides, quimioterapia, radioterapia y antecedentes de hospitalizaciones, estancia intrahospitalaria en otra unidad, infecciones bacterianas recientes, tratamiento sustitutivo de la función renal, procedimientos quirúrgicos, cateterización vía urinaria, colocación de catéteres doble J, nefrostomías, crecimiento prostático.

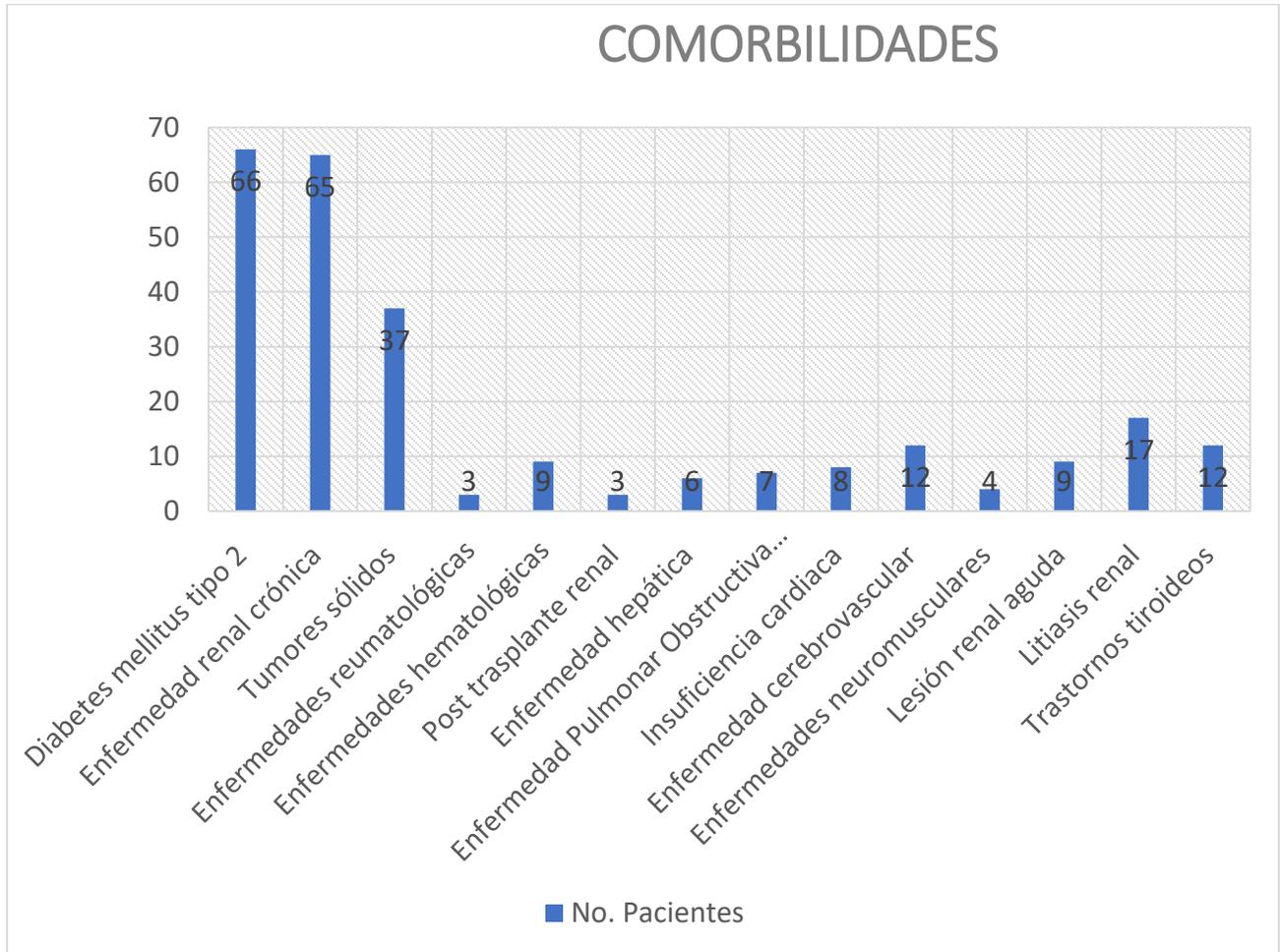
Se identificó mayor cantidad de pacientes de sexo femenino con infecciones de vías urinarias, con un total de 79 pacientes y hombres 71 pacientes, con media de edad 63.5 años. En la Tabla 1. Se observa mayor cantidad de pacientes dentro del rango de 50 a 79 años en ambos sexos.

		SEXO		Total
		Mujer	Hombre	
Edad por rango	20-29	1	1	2
	30-39	3	2	5
	40-49	7	8	15
	50-59	21	14	35
	60-69	19	22	41
	70-79	24	18	42
	80-89	4	6	10
Total		79	71	150



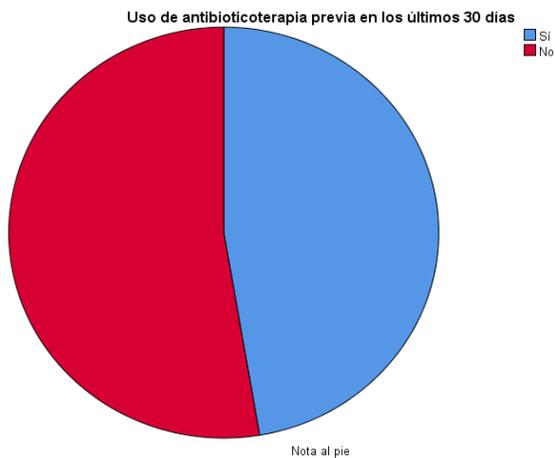
Respecto a las comorbilidades asociadas en estos pacientes se identificaron mayor cantidad de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 44%, seguida de enfermedad renal crónica 43.3%, tumores sólidos 24.7%, litiasis renal 17%, trastornos tiroideos 8%. Tabla 2. Gráfica 2.

Comorbilidades	No. (%) pacientes
Diabetes mellitus tipo 2	66 (44%)
Enfermedad renal crónica	65 (43.3%)
Tumores sólidos	37 (24.7%)
Enfermedades reumatológicas	3 (2%)
Enfermedades hematológicas	9 (6%)
Post trasplante renal	3 (2%)
Enfermedad hepática	6(4%)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	7 (4.7%)
Insuficiencia cardiaca	8 (5.3%)
Enfermedad cerebro vascular	12 (8%)
Enfermedades neuromusculares	4 (2.7%)
Lesión renal aguda	9 (6%)
Litiasis renal	17 (11.3%)
Trastornos tiroideos	12 (8%)



Dentro de los pacientes que refieren uso de antibioticoterapia se observa que 71% refieren haber consumido algún tipo de antibiótico dentro de los 30 días previos.

Gráfica 3.



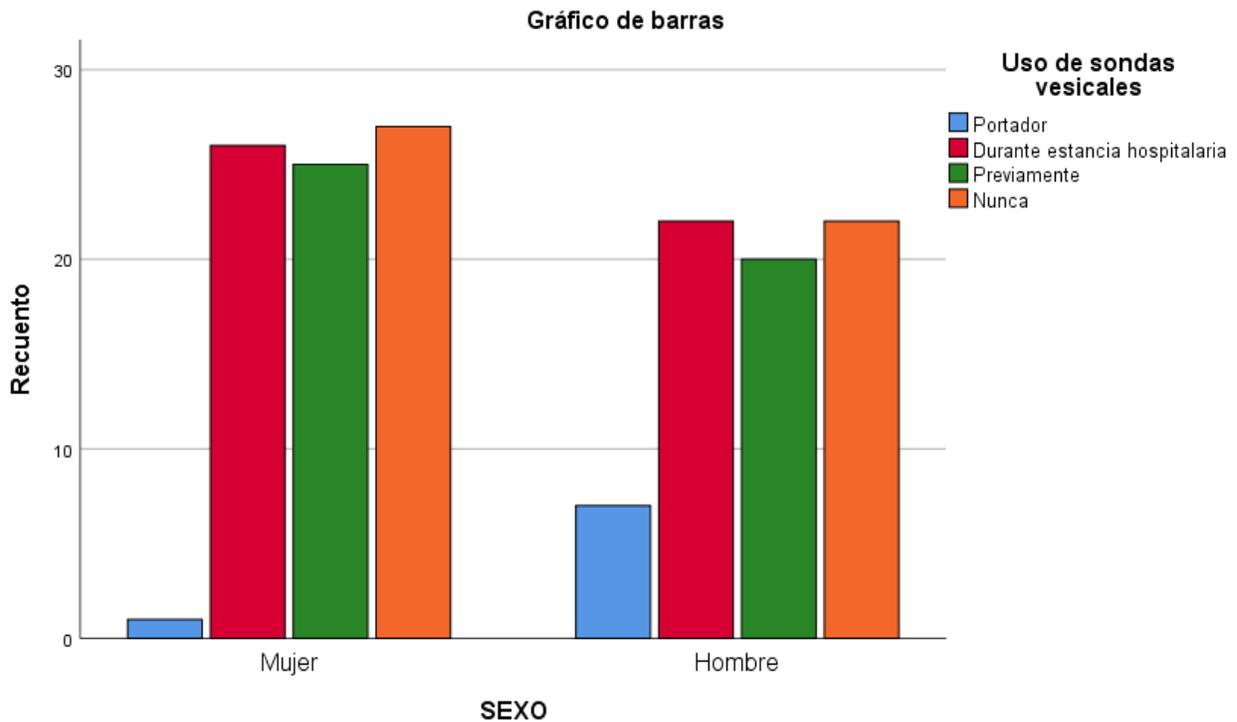
Otros factores asociados: se encontró mayor cantidad de pacientes con cateterización de la vía urinaria hasta 91%, seguida de antecedentes de infecciones bacterianas recientes 64%, hospitalizaciones recientes 52%, en pacientes de sexo masculino se identificó antecedentes de crecimiento prostático 23%, portadores de nefrostomías en 11%, colocación de catéteres doble J 8%, antecedentes de procedimientos quirúrgicos recientes en 7% y solamente 2% fueron admitidos de otro hospital. Gráfica 4.



Antecedente de uso de sondas vesicales: Se encontró que del total de pacientes con antecedentes de uso de sonda vesical, se identificaron que 32% tenían antecedente de cateterización de vía urinaria, 32% no tuvieron antecedente de uso de sonda vesical, 30% se tuvieron sonda durante esa hospitalización y 5.3% portadores de sonda vesical. Tabla 3. Gráfica 5.

Tabla 3. Uso de sondas vesicales

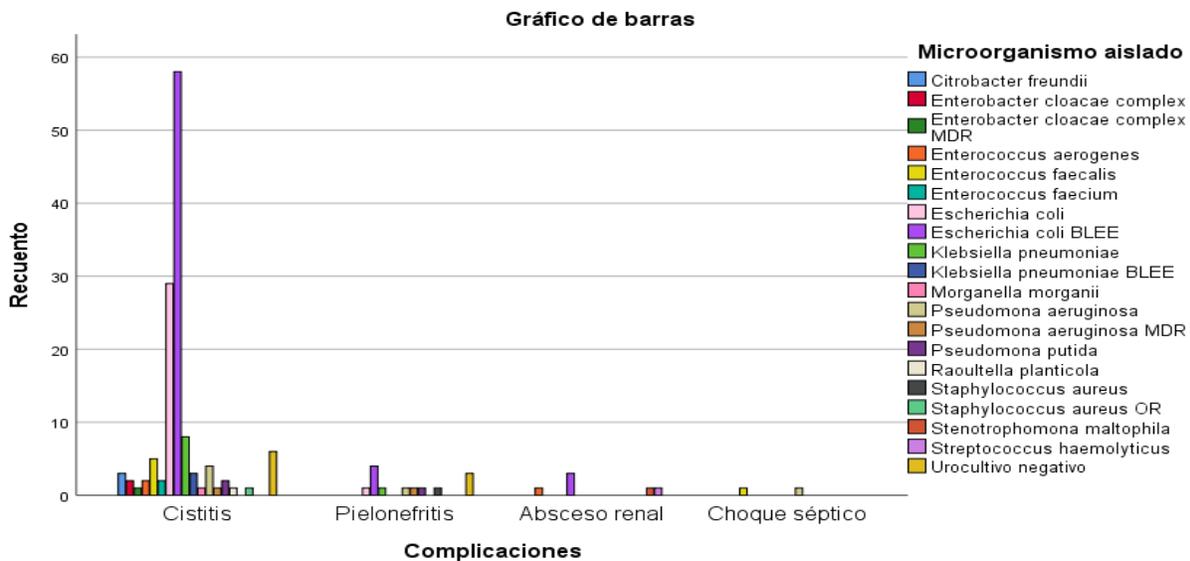
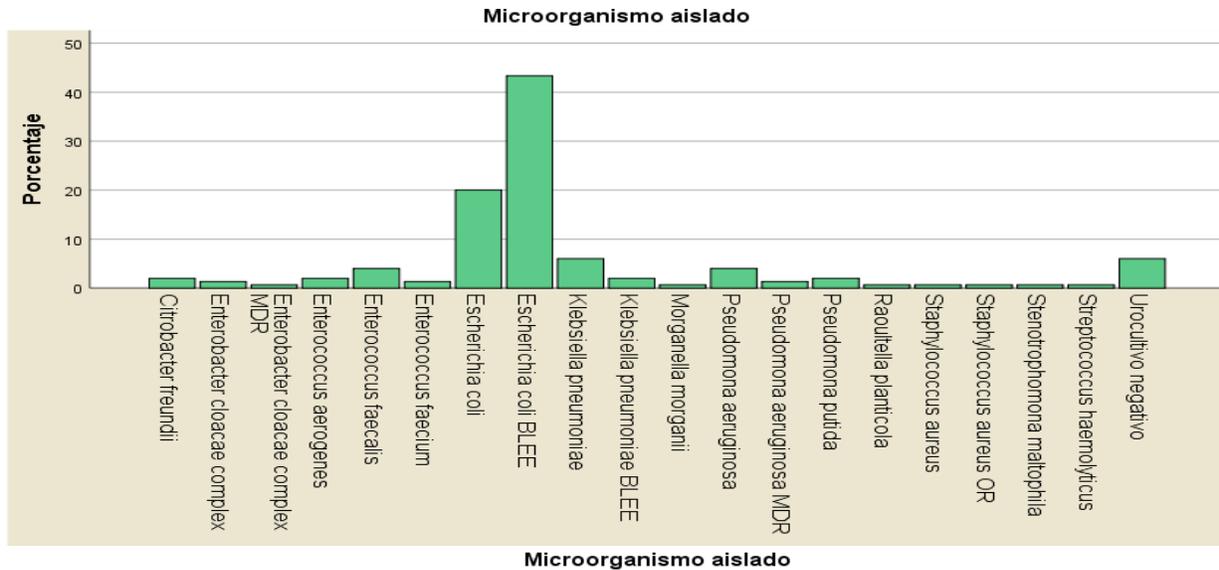
		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Portador	8	5.3
	Durante estancia	48	32.0
	Previo	45	30.0
	Nunca	48	32.0
	Total	150	100.0



Gráfica 5. Comparación por sexo de uso de sondas vesicales.

Microorganismo aislado: los más frecuentemente identificados fueron *Escherichia coli* BLEE 43.3%, seguido de *Escherichia coli* 20%, *Klebsiella pneumoniae* 6% y en menor frecuencia *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter cloacae*. Se encontró 6% con urocultivo negativo, sin embargo estos pacientes se encontraban con antibióticos de amplio espectro, por lo que no fue posible identificar el microorganismo causal de este proceso infeccioso. Con lo anterior se concluye que hay mayor presencia de patógenos como *Escherichia coli* BLEE.

Gráfica 6 y 7. Microorganismo aislado y microorganismo asociado a complicaciones.



Se realizó Chi cuadrada para el análisis de datos para identificar los factores asociados para desarrollar infecciones de vías urinarias complicada, como pielonefritis, absceso renal y choque séptico. Se identificó en el análisis univariado que los factores de riesgo que son estadísticamente significativos, son las enfermedades hematológicas, pacientes post trasplante renal, lesión renal aguda, el uso de antibióticos, tratamiento sustitutivo de la función renal, colocación de catéteres doble J y nefrostomías se asociaron para el desarrollo de infecciones del tracto urinario complicadas.

Se realizó análisis multivariado encontrando que los factores significativamente asociados fueron el uso de antibióticos en los 30 días previos OR 4.52 (IC 4.473-4.618), pacientes portadores de nefrostomías OR 2.845 (IC 2.754-3.350), diálisis OR 2.351 (IC 2.323-2.674), portadores de catéteres Doble J OR 1.977 (IC 1.927-1.977). Se consideró valor $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

Tabla 4. Análisis univariado de factores asociados al desarrollo de infecciones de tracto urinario.

	P	OR	IC 95%
Enfermedades hematológicas	0.024	2.287	2.243 - 2.9
Post trasplante renal	0.189	1.322	1.149 - 1.723
Lesión renal aguda	0.284	1.077	0.903 - 1.442
Uso de antibióticos durante 30 días previos	0.001	3.315	3.223 - 3.681
Admisión de otro hospital	0.111	1.606	1.514 - 2.488
Tratamiento sustitutivo de la función renal	0.009	2.671	2.607 - 3.104
Colocación de catéteres Doble J	0.129	1.53	1.476 - 1.95
Nefrostomías	0.019	2.373	2.325 - 2.899

Análisis multivariado

Dentro del análisis multivariado, se encontró que el principal factor de riesgo estadísticamente significativo para desarrollo de infecciones complicadas es el uso de antibióticos dentro de los últimos 30 días. Se tomó en cuenta el valor de $p < 0.05$ encontrando que el uso de antibióticos, nefrostomías, pacientes en diálisis y pacientes post trasplante renal se relaciona con el desarrollo de infecciones complicadas.

Tabla 5. Análisis multivariado de factores asociados y desarrollo de ITU.

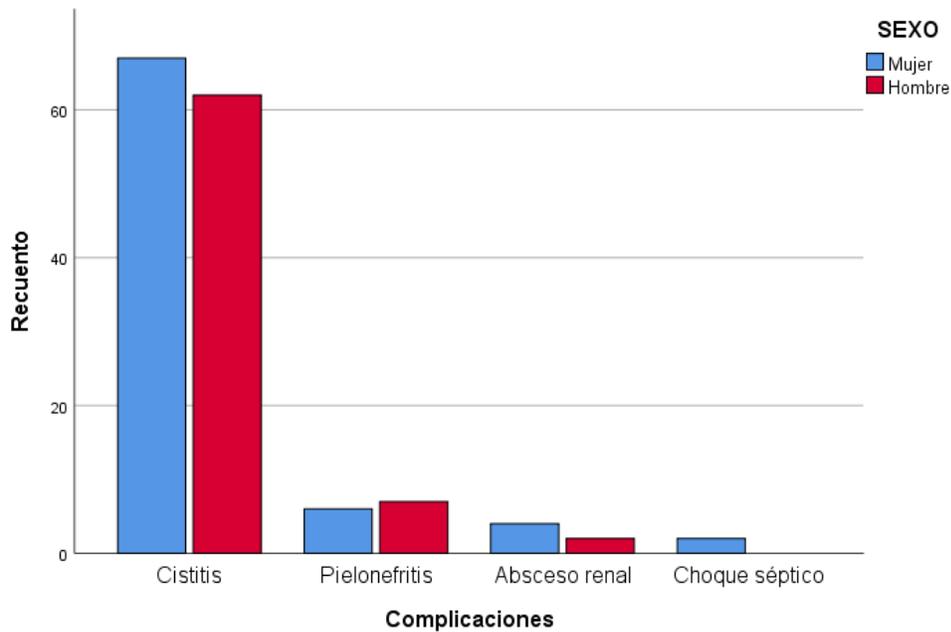
	p	OR	IC
Uso de antibioticoterapia en los últimos 30 días	0.001	4.52	4.473 - 4.618
Nefrostomías	0.005	2.845	2.754 - 3.350
Dialisis	0.02	2.351	2.323 - 2.674
Colocación de catéteres Doble J	0.05	1.977	1.927 - 1.977
Post trasplante renal	0.044	2.032	2.022 - 2.779

Complicaciones relación entre edad y sexo

Dentro de las complicaciones asociadas por sexo, se identificó mayor proporción de pacientes sexo femenino con cistitis, respecto los casos con pielonefritis se encontró predominio en sexo masculino, absceso renal y choque séptico mayor proporción en mujeres.

Tabla 6 Complicaciones *SEXO				
Recuento				
		SEXO		Total
		Mujer	Hombre	
Complicaciones	Cistitis	67	62	129
	Pielonefritis	6	7	13
	Absceso renal	4	2	6
	Choque séptico	2	0	2
Total		79	71	150

Gráfico de barras



Gráfica No.8 Complicaciones en relación a sexo.

DISCUSION

Se recopilaron un total de 150 pacientes con infecciones de vías urinarias, dentro de los cuales se encontraron en rango de edad 22 años hasta 89 años, siendo 79 mujeres y 71 hombres, con una media de edad 63.5, respecto a las comorbilidades más frecuentemente asociadas se encontró Diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica. Se realizó análisis multivariado encontrando que los factores significativamente asociados fueron el uso de antibióticos en los 30 días previos OR 4.52 (IC 4.473-4.618), pacientes portadores de nefrostomías OR 2.845 (IC 2.754-3.350), diálisis OR 2.351 (IC 2.323-2.674), portadores de catéteres Doble J OR 1.977 (IC 1.927-1.977).

Dentro de los resultados obtenidos se encontró que dentro de todos los factores de riesgo estudiados en estos pacientes se identificó que aquellas enfermedades que tienen relevancia estadística y que se asociaron al desarrollo de infecciones del tracto urinario fueron enfermedades hematológicas, pacientes post trasplante renal, lesión renal aguda, uso de antibióticos durante los 30 días previos a su hospitalización, diálisis, portadores de catéteres doble J, portadores de nefrostomías, cabe resaltar que aquellos pacientes con enfermedades hematológicas y los pacientes post trasplante renal se identificó el uso de inmunosupresores y corticoesteroides que se identifican dentro de la literatura para desarrollo de infecciones de vías urinarias.

Respecto al uso de antibióticos se identificó como el factor asociado más importante que si tiene impacto a nivel de las complicaciones por infecciones del tracto urinario con OR 3.315 (IC 95%3.223 -3.681), además de identificarse E. coli BLEE como principal agente patógeno causal de al menos 43.3% de los casos. Respecto a complicaciones severas como choque séptico y absceso renal se identificó principalmente Pseudomonas aeruginosa. Se identificó también mayor cantidad de pacientes con desarrollo de absceso renal y choque séptico de predominio en sexo femenino y respecto a pielonefritis, se identificaron ligero incremento de pacientes de sexo masculino.

También se identificó dentro de los factores asociados aquellos pacientes con antecedentes de instrumentación de la vía urinaria como en el caso de los pacientes con catéteres doble J y pacientes portadores de nefrostomías como factor de riesgo para desarrollo de infecciones del tracto urinario complicadas, se determinó que en estos pacientes ya tenían

antecedente de alteración estructural de tracto urinario por procesos obstructivos intrínsecos o extrínsecos, mismo que condiciona retención urinaria y propicia crecimiento bacteriano, además de que la introducción de cualquier sonda, catéter es un factor de riesgo para el desarrollo de infecciones de la vía urinaria.

CONCLUSIONES

Dentro de este análisis se encontró que el uso de antibióticos durante los 30 días previos si contribuye al desarrollo de infecciones de vías urinarias complicadas, así como aquellos pacientes con antecedente de manipulación de vía urinaria (nefrostomías, colocación de catéteres Doble J) se observó que si contribuye al desarrollo de estas infecciones.

Se demostró que de todos los factores de riesgo que se asocian para desarrollo de infección de vías urinarias pocos tuvieron relevancia estadística, el que se considera principalmente fue el uso de antibióticos, dentro de las comorbilidades asociadas se encontró las enfermedades hematológicas y pacientes en diálisis para el desarrollo de infecciones del tracto urinario, sin embargo considero que la muestra de pacientes deberá ser mayor para encontrar otros factores que tengan relevancia estadística que se describen dentro de la literatura para desarrollo de infecciones complicadas del tracto urinario.

REFERENCIAS

1. Hooton T, Bradley S, Diagnosis, Prevention and Treatment of Catheter associated urinary Tract Infection in Adults: 2009 IDSA.
2. Barber AE, Norton JP, Wiles TJ, Mulvey MA. 2016. Strengths and limitations of model systems for the study of urinary tract infections and related pathologies. *Microbiol Mol Biol Rev* 80:351–367.
3. Lassek C, Burghartz M, A metaproteomics approach to Elucidate Host and pathogen protein expression during catheter associated urinary tract infections, The American Society for Biochemistry and Molecular, *Rev Mollecular and cellular proteomics*, February 2015. PP 989 -1008.
4. Muhammad, S, Swati G, Diagnosis, Treatment and prevention of Urinary Tract Infections in Post-Acute and Long-Term Care Settings: A Consensus Statement From AMDA´s infection Advisory Subcommittee, *JAMDA*, 2019.
5. Stapleton, A, Urinary tract infection pathogenesis: Host factors, *Infect Diseases Clin N Am* 28 (2014) 149-159.
6. Tandogdu, Z, and Wagenlehner Florian, Global epidemiology of urinary tract infections, *Current Opinion Infectious Disease*, 2016, 29:73-79
7. Chenoweth, C, Gould C, Saint, S., Diagnosis, Management, and prevention of Catheter associated urinary tract infections, *Infect Dis, Clin N Am* 28 (2014), 105-119.
8. Modificado de Gould C, Umscheid C, Agarwal R, et al. Prácticas de control de infecciones sanitarias.
9. Comite de prevencion. Guía para la prevención de infecciones asociadas a catéteres 2009.
10. De Saint S, Olmsted RN, Fakhri MG, et al. Infección del tracto urinario asociado a la atención médica investigación de prevención de infecciones en la práctica a través del paquete de vejiga. *Jt Comm J Qual Paciente Saf* 2009; 35 (9): 449–55.
11. Vasudeva, P., Infections in Neurogenic Bladders: some revered, few forgotten, others Ignored, *Neurology and Urodynamics* 33:95-100 (2014).
12. Girard, R., S. Guajard y et al, Controlling urinary tract infections associated with intermittent bladder catheterization in geriatric hospitals, *Journal of Hospital Infection*, 2015.

13. Yamamoto, S., Ishikawa, K., y et al. JAID / JSC Guidelines for Clinical Management of Infectious Disease 2015- Urinary tract infection/male genital infection, Journal of Infection and Chemotherapy 23, 2017 733-751.
14. O'Brien VP, Dorsey DA, Hannan TJ, Hultgren SJ (2018) Host restriction of *Escherichia coli* recurrent urinary tract infection occurs in a bacterial strain-specific manner. PLoS Pathog 14(12): e1007457.
15. Yelin, I, Snitser O, y et al, Personal clinical history predicts antibiotic resistance of urinary tract infections, Nat Med 2019, July; 25 (7): 1143-1152.
16. Flores-Mireles AL, Walker JN., Caparon M., & Hultgren SJ. (2015 May). Urinary tract infections: Epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. Nature reviews Microbiol, 13(5), 269-284. 2015 Apr 8, De Epub Base de datos.
17. Tumbarello, M., Trecarichi, M., & Cauda, R.. (July, 2011). Identifying Patients Harboring Extended-Spectrum-B-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae on Hospital Admission: Derivation and Validation of Scoring System. American Society for Microbiology, 13, 3485-3490.