



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

**DETERMINACIÓN DE FACTORES DE RIESGO PARA ENTEROBACTERIAS
PRODUCTORAS DE BETA LACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO: VALIDACIÓN DEL
SCORE DE TUMBARELLO EN UN CENTRO DE TERCER NIVEL DE LA CIUDAD DE
MÉXICO**

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

SERGIO LEONARDO CARBAJAL MORELOS

TUTOR DE TESIS:

GUILLERMO DOMÍNGUEZ CHERIT

**PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO
CRÍTICO**

COTUTOR DE TESIS:

DR. ALFONSO GULÍAS HERRERO

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA

CIUDAD DE MÉXICO, 2023



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.

TÍTULO DE TESIS:

**DETERMINACIÓN DE FACTORES DE RIESGO PARA
ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE BETA LACTAMASAS DE
ESPECTRO EXTENDIDO: VALIDACIÓN DEL SCORE DE TUMBARELLO
EN UN CENTRO DE TERCER NIVEL DE LA CIUDAD DE MÉXICO**



**DR. JOSÉ ALBERTO ÁVILA FUNES
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



**DR. ALFONSO GALVIAS HERRERO
SUBDIRECTOR DE SERVICIOS MÉDICOS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA
COTUTOR DE LA TESIS**



**DR. GUILLERMO DOMÍNGUEZ CHERIT
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA DEL ENFERMO EN
ESTADO CRÍTICO
TUTOR DE LA TESIS**



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICA Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

Contents

RESUMEN	4
INTRODUCCIÓN	5
EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO	7
CLASIFICACIÓN	8
DIAGNÓSTICO	9
MICROBIOLOGÍA	10
RESISTENCIA	11
TRATAMIENTO	13
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
OBJETIVOS	15
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	16
HIPÓTESIS	16
HIPÓTESIS ALTERNATIVA	17
METODOLOGÍA	17
DISEÑO DEL ESTUDIO	17
POBLACIÓN DE ESTUDIO	17
TAMAÑO DE MUESTRA	17
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	17
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	18
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	18
RECOPIACIÓN DE LA INFORMACIÓN	18
VARIABLES	18
VARIABLES DEL ESTUDIO	18
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	22
RESULTADOS	22
TABLAS	25
DISCUSIÓN	30
CONCLUSIONES	34
BIBLIOGRAFÍA	35

RESUMEN

Las infecciones de vías urinarias (IVUs) se encuentran entre las infecciones más frecuentes a nivel mundial, tanto en pacientes ambulatorios como en pacientes hospitalizados. El agente infeccioso que se encuentra con mayor frecuencia, tanto en IVUs complicadas como no complicadas, es la *E. Coli* uropatogénica (ECUP). En el caso de las IVUs no complicadas, el siguiente agente más aislado es la *K. pneumoniae*. El uso de catéteres y las instrumentaciones aumentan la frecuencia de otros bacilos Gram negativos. En el caso de las IVU complicadas, la ECUP es seguida por las especies de enterococos (11%), *K. pneumoniae* (8%) y la frecuencia de infecciones por *Candida* aumenta hasta (7%). La resistencia antimicrobiana se ha convertido en un problema de salud a nivel internacional. En lo que refiere a las enterobacterias, la producción de beta-lactamasas de espectro extendido es el principal problema.

En 2011 se publicó el estudio de derivación y validación del score de Tumbarello que mediante regresión logística identificó factores de riesgo para albergar bacterias productoras de BLEE en pacientes con IVUs. Dicha escala no ha sido validada en población mexicana y se tiene poca información sobre los factores de riesgo en nuestra población para albergar bacterias productoras de BLEE. Por lo anterior, a través de un estudio observacional retrospectivo se realizó una revisión de expedientes de pacientes atendidos en la clínica de antibióticos ambulatorios de tal a cual fecha para identificar factores de riesgo para el desarrollo de bacterias productoras de BLEE en pacientes con IVU atendidos en el Instituto.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones de vías urinarias (IVUs) se encuentran entre las infecciones más frecuentes a nivel mundial, tanto en pacientes ambulatorios como en pacientes hospitalizados. En Estados Unidos se reportan como la infección más frecuente en pacientes ambulatorios y se encuentran entre las primeras cuatro infecciones más frecuentes asociadas a cuidados de la salud. Tanto el número absoluto de casos como la mortalidad han ido en aumento en los últimos años. Existen múltiples sistemas de clasificación de las IVUs. Pueden clasificarse por el sitio de adquisición como IVUs adquiridas en la comunidad o IVUs asociadas a cuidados de la salud. Por el sitio anatómico de afectación, pueden clasificarse como cistitis o como pielonefritis. Probablemente la clasificación más utilizada es aquella propuesta por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades es la agencia nacional de salud pública de Estados Unidos (CDC) y la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA) CDC/IDSA/ESCMID/FDA y adoptada posteriormente por la Asociación Europea de Urología (EAU) que las clasifica como no complicadas (agudas, esporádicas o cistitis recurrentes o pielonefritis no complicadas en mujeres no embarazadas y sin anomalía anatómicas o funcionales del tracto urinario o comorbilidades), complicadas (incluyendo IVUs en hombres, mujeres embarazadas, anomalías anatómicas o funcionales del tracto urinario, portadores de catéteres urinarios, enfermedades renales o enfermedades concomitantes inmunosupresoras). Dicha clasificación también define las IVUs recurrentes como aquellas que se presentan con una frecuencia de al menos 3 por año o 2 en seis meses. Por último, define a las IVUs asociadas a catéter como aquellas que se dan en pacientes cuya vía urinaria se encuentra cateterizada o que ha tenido un catéter urinario en las últimas 48 horas.

El grupo etario más afectado por las IVUs son las mujeres, sin embargo, se han descrito una serie de factores de riesgo para la adquisición de IVUs. Entre estas se pueden enlistar la edad, el antecedente de IVU previa, la actividad sexual y la diabetes mellitus para los casos adquiridos en la comunidad; para el caso de las IVU asociadas a cuidados de la salud, la presencia de sonda urinaria se ha descrito como uno de los más importantes. Otros factores descritos son la estancia hospitalaria prolongada, el sexo femenino, enfermedades neurológicas, movilidad limitada previo al ingreso y fracturas. La mayor parte de las IVUs en pacientes no cateterizados están provocadas por una bacteria única, sin embargo, en pacientes con anomalías estructurales o que han sido cateterizados, no es raro aislar más de una especie en el urocultivo. El agente infeccioso que se encuentra con mayor frecuencia, tanto en IVUs complicadas como no complicadas, es la E. Coli uropatogénica (ECUP). En el caso de las IVUs no complicadas, el siguiente agente más aislado es la K. pneumoniae (6%) y S. saprophyticus (6%), seguido de

Enterococos (5%), estreptococos del grupo B (3%) y *P. mirabilis* (2%). Con <1% de los aislamientos, se encuentran *P. aeruginosa*, *S. aureus* y *Candida*. El uso de catéteres y las instrumentaciones aumentan la frecuencia de otros bacilos Gram negativos. En el caso de las IVU complicadas, la ECUP es seguida por las especies de enterococos (11%), *K. pneumoniae* (8%) y la frecuencia de infecciones por *Candida* aumenta hasta (7%), mientras que la prevalencia de *S. aureus* aumenta hasta 3%, *P. mirabilis* a 2%, *P. aeruginosa* a 2%.

En cuanto a las infecciones asociadas a cuidados de la salud, un estudio encontró que el agente causal más frecuente en este escenario fue la ECUP, aunque representando una proporción menor (39.7%) que en otros contextos. En ese estudio, las siguientes bacterias más frecuentemente aisladas fueron Enterococos (11.5%), *Klebsiella* (11.1%) y *P. aeruginosa* (10.8%). La resistencia antimicrobiana se ha convertido en un problema de salud a nivel internacional. En lo que refiere a las enterobacterias, la producción de beta-lactamasas de espectro extendido es el principal problema. En la región de Asia-Pacífico, la prevalencia de BLEEs fue de 28.2% de las enterobacterias. En esa región, las cepas productoras de BLEE son susceptibles a ceftazidima en 33.4% y en 74.2% al cefepime. La amikacina es el antibiótico más activo, seguido de los carbapenémicos y piperacilina/tazobactam. En Norteamérica, la tasa de *E. Coli* BLEE es de 8.5% y de *K. pneumoniae* BLEE de 8.8%, significativamente menor a la observada en Europa (17.6% de *E. Coli* BLEE y 38.9% de *K. pneumoniae* BLEE). En ambas regiones, los antibióticos más activos son los carbapenémicos, seguido de la amikacina, piperacilina/tazobactam, cefalosporinas, fluoroquinolonas y ampicilina/sulbactam. En las regiones en las que la prevalencia de enterobacterias productoras de BLEE es mayor al 10%, la primera opción para IVU complicadas son los carbapenémicos y los aminoglucósidos.

En 2011 se publicó el estudio de derivación y validación del score de Tumbarello que mediante regresión logística identificó factores de riesgo para albergar bacterias productoras de BLEE en pacientes con IVUs y crearon una escala que mostró una capacidad de discriminación buena a excelente, tanto en la corte de derivación como la de validación. Dicha escala no ha sido validada en población mexicana y se tiene poca información sobre los factores de riesgo en nuestra población para albergar bacterias productoras de BLEE. Por lo anterior, de acuerdo a la epidemiología local, el tratamiento antibiótico empírico para las IVU complicadas es casi siempre con carbapenémico.

MARCO TEÓRICO

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Las infecciones del tracto urinario son unas de las afecciones infecciosas más comunes a nivel global, tanto entre las personas que reciben tratamiento ambulatorio como entre las hospitalizadas. Se estima que afectan a más de 150 millones de individuos anualmente a nivel mundial. (1) El total de casos de infecciones del tracto urinario a nivel global ha experimentado un incremento, pasando de 252 millones en 1990 a 404 millones en 2019 (un aumento del 60%) según datos del Global Burden of Disease. (2)

En los Estados Unidos, se han registrado alrededor de 10.5 millones de consultas en entornos ambulatorios debido a síntomas de infección del tracto urinario (ITU), lo que equivale al 0.7% al 0.9% de todas las consultas médicas, y se han reportado 3 millones de visitas a salas de urgencias debido a esta misma causa, siendo la infección ambulatoria más común. Se estima que anualmente ocurren alrededor de 250,000 casos de pielonefritis en los Estados Unidos, de los cuales un 7% requiere hospitalización. (3)

En contraste, la tasa de mortalidad relacionada con infecciones del tracto urinario ha experimentado un aumento significativo, pasando de 98,590 fallecimientos en 1990 a 236,790 en 2019 (un incremento del 140%). Además, se observó que la tasa de mortalidad ajustada por edad fue más alta en las áreas con índices socio-demográficos medio-bajos, alcanzando 4.63 por cada 100,000 habitantes, mientras que las regiones con índices socio-demográficos medios presentaron la tasa más baja, con 2.33 por cada 100,000 habitantes, según el Global Burden of Disease (2).

La ocurrencia según la edad mostró un patrón más alto en las áreas caracterizadas por un índice socio-demográfico elevado, un fenómeno que ha sido constante a lo largo del tiempo. En los países con índices socio-demográficos altos, la tasa de ocurrencia según la edad fue de 68 por cada 1000 personas en 1990, la cual disminuyó a 64 por cada 1000 en 2019. En contraste, en naciones con índices socio-demográficos medios, la tasa de ocurrencia según la edad fue de 37 por cada 1000 personas en 1990, aumentando a 43 por cada 1000 en el mismo periodo (2).

Las mujeres son el grupo más susceptible a las infecciones del tracto urinario adquiridas en la comunidad. La tasa de incidencia ajustada por edad en mujeres es 3.6 veces mayor que en hombres (79 por cada 1000 frente a 22 por cada 1000). Sin embargo, no se observa una disparidad en la tasa de mortalidad ajustada por edad entre ambos sexos. (2)

Se han identificado diversos factores de riesgo asociados a la adquisición de infecciones del tracto urinario, tanto en entornos comunitarios como hospitalarios. Estos factores incluyen la edad, historial previo de infecciones del tracto urinario, actividad sexual y diabetes mellitus en el caso de infecciones adquiridas en la comunidad. En el contexto de infecciones del tracto urinario relacionadas con la atención médica, la presencia de una sonda urinaria se ha establecido como uno de los factores más significativos. Otros factores que han sido descritos incluyen estadías hospitalarias prolongadas, género femenino, enfermedades neurológicas, movilidad limitada antes del ingreso y fracturas. (3)

CLASIFICACIÓN

Las infecciones del tracto urinario abarcan una variedad de infecciones que pueden ocurrir en diferentes partes del sistema urinario, como la uretra, la vejiga, los uréteres y los riñones. Estas infecciones se clasifican en función de su ubicación específica, la presencia de factores que pueden complicarlas, la manifestación o ausencia de síntomas, así como el lugar donde se adquieren. (4)

- Infección del tracto urinario no complicada: Se refiere a una infección en la cual no se observan anomalías funcionales o anatómicas en el sistema urinario, y no hay una alteración significativa en la función renal. Además, no se presentan enfermedades concomitantes que predispongan a la infección del tracto urinario ni al riesgo de desarrollar complicaciones graves.
- La cistitis aguda no complicada hace referencia a una infección del tracto urinario baja en la que los síntomas agudos se limitan al área del tracto urinario inferior, incluyendo urgencia urinaria, dificultad o dolor al orinar, aumento en la frecuencia de la micción y dolor en la región suprapúbica.
- La pielonefritis aguda no complicada se describe como una infección del tracto urinario alta en la que los síntomas abarcan dolor o sensibilidad en los costados (flancos) del cuerpo, acompañados de fiebre.
- La bacteriuria asintomática se refiere a la presencia de bacterias en la orina, como se detecta en un urocultivo, con una concentración superior a 10^5 unidades formadoras de colonias por mililitro (UFC/ml), en ausencia de manifestaciones o síntomas evidentes en el sistema urinario.

- Las infecciones del tracto urinario no complicadas recurrentes se definen como la ocurrencia de dos o más episodios de infección del tracto urinario en un período de seis meses, o tres o más episodios en un lapso de un año.
- Las infecciones del tracto urinario complicadas no tienen una definición uniforme. Según las Guías de la Asociación Europea de Urología (EAU) de 2023, se consideran complicadas aquellas que se desarrollan en hombres, mujeres embarazadas, en presencia de anomalías anatómicas o funcionales en el tracto urinario (incluyendo obstrucción), asociadas a cuerpos extraños (como catéteres), en casos de historial reciente de procedimientos médicos o en el contexto de cuidados de la salud, en pacientes con inmunosupresión, durante el embarazo, en pacientes con diabetes, o cuando se aíslan bacterias resistentes a múltiples fármacos (MDR) o productoras de beta-lactamasa de espectro extendido (BLEE).
- Además, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) en 2018 define las infecciones del tracto urinario complicadas como aquellas que se desarrollan en pacientes con anomalías anatómicas o estructurales en el tracto urinario, las asociadas a catéteres y todos los casos de pielonefritis.
- Anteriormente, en 1992, la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA) las definía como aquellas que se desarrollaban en hombres, estaban asociadas a catéteres, presentaban más de 100 ml de orina residual, uropatía obstructiva, anomalías urológicas o estaban asociadas a azoemia por enfermedad renal intrínseca.
- La infección del tracto urinario asociada a cuidados de la salud no tiene una definición universalmente aceptada. La definición más comúnmente utilizada es la de aquella infección cuyos síntomas se manifiestan después de 48 horas de haber ingresado al hospital. Esta definición busca identificar el riesgo de adquirir una infección causada por microorganismos que presentan resistencia a múltiples fármacos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de las infecciones del tracto urinario implica la presencia de un conjunto de síntomas clínicos característicos, conocidos como un síndrome de ITU, junto con la confirmación microbiológica. En el caso de la cistitis, los síntomas urinarios bajos como disuria (dificultad o dolor al orinar), micción frecuente y urgente son dominantes. Por otro lado, en la pielonefritis, los síntomas pueden incluir fiebre, escalofríos, dolor en la zona lumbar o en los costados, náuseas y vómitos, y pueden estar acompañados o no por síntomas de cistitis.

Para ambos tipos de infecciones, es esencial confirmar el diagnóstico mediante pruebas microbiológicas, que suelen incluir el cultivo de orina. No obstante, en la práctica clínica, a menudo se utilizan indicadores de inflamación en el tracto urinario, como la presencia de glóbulos blancos en la orina (leucocituria), bacterias en la orina (bacteriuria) y la detección de nitritos, los cuales pueden ser identificados a través del análisis de orina (uroanálisis). Estos indicadores pueden ayudar a respaldar la sospecha clínica de una infección del tracto urinario antes de que los resultados definitivos del cultivo estén disponibles.

No se considera necesario realizar estudios de imagen para confirmar el diagnóstico de infecciones del tracto urinario. Sin embargo, se sugiere llevar a cabo un ultrasonido o una tomografía computada con contraste en situaciones específicas, como en pacientes con antecedentes de cálculos renales, alteraciones en la función renal o un pH urinario elevado (>7.0). Además, se recomienda realizar un estudio de imagen si el paciente mantiene fiebre después de 72 horas de tratamiento o si su estado clínico empeora.

El American College of Radiology sugiere que se realice una tomografía en pacientes que presenten diabetes mellitus, inmunocompromiso, historial de cálculos renales, antecedentes de cirugía renal o si no responden al tratamiento después de 72 horas. (5)

La cuestión de tomar hemocultivos en pacientes con infecciones del tracto urinario (ITU) sigue siendo objeto de controversia. Por un lado, se ha observado que la presencia de bacteriemia secundaria ocurre en solo alrededor del 40% de los pacientes con pielonefritis aguda, y en la mayoría de los casos, el mismo tipo de bacteria se aísla en la orina. Además, se ha notado que la presencia de bacteriemia secundaria no necesariamente conduce a cambios en la elección de antibióticos o en la duración del tratamiento. Por otro lado, se ha señalado que la presencia de bacteriemia en casos de infecciones del tracto urinario se ha asociado con una mayor tasa de mortalidad durante la hospitalización. Esto ha llevado a la sugerencia de que podría ser necesario considerar una duración prolongada de tratamiento antibiótico en estos casos. (6)

MICROBIOLOGÍA

En pacientes no cateterizados, la mayoría de las infecciones del tracto urinario (ITU) son causadas por una sola bacteria. Sin embargo, en aquellos con anomalías estructurales o que han sido cateterizados, no es infrecuente aislar más de una especie bacteriana en el cultivo de orina. La bacteria más comúnmente identificada en ITUs, tanto complicadas como no complicadas, es *Escherichia coli* uropatógena (ECUP). En el caso de ITUs no complicadas, las

siguientes bacterias más aisladas son *Klebsiella pneumoniae* (6%) y *Staphylococcus saprophyticus* (6%), seguidas por *Enterococcus* (5%), estreptococos del grupo B (3%) y *Proteus mirabilis* (2%). Las especies *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* y *Candida* representan menos del 1% de los aislamientos. El uso de catéteres y procedimientos instrumentales aumenta la frecuencia de otras bacterias Gram negativas. En ITUs complicadas, ECUP es seguida por enterococos (11%), *K. pneumoniae* (8%) y la frecuencia de infecciones por *Candida* aumenta al 7%. Además, se observa un aumento en la prevalencia de *Staphylococcus aureus* (3%), *Proteus mirabilis* (2%) y *Pseudomonas aeruginosa* (2%). (1)

En el contexto de infecciones del tracto urinario asociadas a la atención médica, se ha observado que el agente causal más común es *Escherichia coli* uropatógena (ECUP), aunque su proporción es menor en comparación con otros entornos. En un estudio particular, ECUP representó el 39.7% de los casos. Las bacterias siguientes más frecuentemente aisladas en este escenario fueron *Enterococcus* (11.5%), *Klebsiella* (11.1%) y *Pseudomonas aeruginosa* (10.8%). Estos resultados indican una variación en la distribución de agentes causales en infecciones asociadas a cuidados de la salud en comparación con otros tipos de infecciones del tracto urinario. (7) La información sobre la prevalencia y la microbiología de las infecciones del tracto urinario (IVUs) en América Latina es menos abundante. Sin embargo, algunos estudios en la región han arrojado resultados interesantes. En Colombia, por ejemplo, un estudio encontró que los principales agentes causales de IVUs eran *Escherichia coli* (69%), *Enterococcus* (11%) y *Klebsiella* (8%). En Argentina, se observó que la bacteria más comúnmente aislada en IVUs tanto adquiridas en la comunidad como asociadas a cuidados de la salud era *Escherichia coli* uropatógena (ECUP), con un 74% en el caso de las adquiridas en la comunidad y un 47% en las asociadas a cuidados de la salud. Luego seguían *Klebsiella pneumoniae* (12% en las adquiridas en la comunidad y 20% en las asociadas a cuidados de la salud) y *Enterococcus faecalis* (5% en las adquiridas en la comunidad y 7% en las asociadas a cuidados de la salud). (3)

RESISTENCIA

La resistencia antimicrobiana ha emergido como un desafío global en el ámbito de la salud. La prevalencia y los patrones de resistencia varían según las regiones geográficas. En el caso de las enterobacterias, la producción de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEEs) ha surgido como un problema destacado.

En la región de Asia-Pacífico, la prevalencia de BLEEs entre las enterobacterias alcanza un 28.2%. De estas cepas, alrededor del 33.4% son susceptibles a ceftazidima y el 74.2% a

cefepime. Entre los antibióticos, la amikacina demuestra ser el más efectivo, seguido por los carbapenémicos y piperacilina/tazobactam. (8)

En Norteamérica, las tasas de BLEEs en *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* son del 8.5% y 8.8%, respectivamente. Estas tasas son significativamente menores en comparación con las observadas en Europa, donde se registra un 17.6% de *E. coli* BLEEs y un 38.9% de *K. pneumoniae* BLEEs. En ambas regiones, los antibióticos más efectivos son los carbapenémicos, seguidos por la amikacina, piperacilina/tazobactam, cefalosporinas, fluoroquinolonas y ampicilina/sulbactam. (8)

En las regiones donde la prevalencia de enterobacterias productoras de BLEEs supera el 10%, la terapia de elección para infecciones del tracto urinario complicadas son los carbapenémicos y los aminoglucósidos.

Las infecciones del tracto urinario (IVUs) causadas por cepas de enterobacterias productoras de metalo-beta-lactamasas y no metalo-beta-lactamasas, que son resistentes a los antibióticos carbapenémicos, representan un desafío significativo en el tratamiento. En casos de cepas de *Klebsiella pneumoniae* resistentes a los carbapenémicos, se ha observado que los aminoglucósidos fueron más efectivos (88%) en la eliminación de la bacteriuria en comparación con la polimixina B (64%) o la tigeciclina (43%).

La resistencia a las fluoroquinolonas en bacilos Gram negativos varía ampliamente según la región. Por ejemplo, en el Reino Unido, la tasa de resistencia es del 6%, mientras que en la India es del 75%. En América Latina, se calcula una tasa de resistencia del 38%, seguida de Asia con un 33%, Europa con un 29% y Norteamérica con un 23%.

La multidrogorresistencia en *Pseudomonas aeruginosa* es otra preocupación. En Estados Unidos, las tasas de resistencia son del 33% para las fluoroquinolonas, 25% para cefalosporinas de espectro extendido, 21% para carbapenémicos y 10% para aminoglucósidos. En la región de Asia-Pacífico, la resistencia a las fluoroquinolonas en cepas de *P. aeruginosa* es del 44%, mientras que es del 42% para cefalosporinas de tercera generación y del 40% para las de cuarta generación. Además, la resistencia a los carbapenémicos es del 38%. Estos datos subrayan la creciente preocupación por la resistencia antimicrobiana y la necesidad de abordarla de manera efectiva a nivel global. (8)

En relación con *Acinetobacter baumannii*, las cepas aisladas en muestras de pacientes con infecciones del tracto urinario superior muestran tasas de resistencia del 35% a imipenem, 35%

a amikacina, 25% a piperacilina/tazobactam, 17% a ciprofloxacino, 19% a levofloxacino y 23% a cefepime. (8)

Entre las bacterias Gram positivas que causan infecciones del tracto urinario, *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus* son aislados relativamente frecuentes. La resistencia a los antibióticos, especialmente la prevalencia de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM), representa un problema significativo, especialmente en las infecciones del tracto urinario asociadas a la atención médica y particularmente en aquellas relacionadas con el cateterismo. En Estados Unidos, la prevalencia de SARM fue del 58% en 2009-2010, lo que representó una disminución desde el 65% observado en 2007-2008. En cuanto a los *Enterococcus*, la tasa de resistencia a la vancomicina fue del 82% para *E. faecium* y del 8.4% para *E. faecalis* en 2009-2010.

En 2011 se publicó el estudio de derivación y validación del score de Tumbarello que mediante regresión logística identificó factores de riesgo para albergar bacterias productoras de BLEE en pacientes con IVUs. Dicha escala no ha sido validada en población mexicana y se tiene poca información sobre los factores de riesgo en nuestra población para albergar bacterias productoras de BLEE. Por lo anterior, a través de una revisión retrospectiva del expediente de los pacientes atendidos en la clínica de antibióticos ambulatorios, buscamos identificar factores de riesgo para el desarrollo de bacterias productoras de BLEE en pacientes con IVU atendidos en el Instituto. (9)

TRATAMIENTO

El tratamiento de las infecciones del tracto urinario (IVU) se basa en el síndrome infeccioso presentado por el paciente y el riesgo de complicaciones. Las pautas de práctica clínica emitidas por la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA) en 2010 son a menudo consideradas como referencia para el manejo de las IVU. Sin embargo, es importante tener en cuenta que estas pautas no han sido actualizadas recientemente y están principalmente dirigidas al manejo de mujeres no embarazadas.

Para el tratamiento de la cistitis no complicada, las pautas recomiendan varios esquemas, que incluyen nitrofurantoina (monohidrato y macrocristales) durante 5 días, trimetoprim-sulfametoxazol durante 3 días, fosfomicina en dosis única, pivmecilinam durante 3-7 días, antibiótico que no está disponible en Norteamérica, fluoroquinolonas (ofloxacino, ciprofloxacino o

levofloxacino) en regímenes de 3 días y beta lactámicos (amoxicilina-ácido clavulánico, cefdinir, cefaclor y cefpodoxima-proxetil) en regímenes de 3-7 días.

Para el tratamiento empírico de la pielonefritis aguda, la guía de la IDSA sugiere varias opciones que incluyen ciprofloxacino durante 5-7 días, trimetoprim-sulfametoxazol durante 14 días, beta lactámicos vía oral por 10-14 días. En casos que requieran hospitalización, se recomienda el tratamiento intravenoso con opciones como fluoroquinolonas, aminoglucósidos con o sin ampicilina, cefalosporinas de espectro extendido, penicilinas de espectro extendido con o sin aminoglucósidos, o incluso carbapenémicos. (10)

Las guías británicas de la NICE (Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Cuidados) de 2018 proporcionan recomendaciones para el manejo de la cistitis y la pielonefritis aguda. Para el tratamiento de la cistitis en mujeres de 16 años o más (no embarazadas), se sugieren como primeras opciones nitrofurantoína por 3 días o trimetoprim por 3 días y como segundas opciones (si no hay mejoría tras 48 horas de tratamiento con primeras opciones o si no están disponibles) nitrofurantoína, pivmecilinam por 3 días o fosfomicina en dosis única. Para hombres de 16 años o más como primeras opciones trimetoprim por 7 días o nitrofurantoína por 7 días. En el caso de la pielonefritis aguda en hombres y mujeres no embarazadas mayores de 16 años, las guías sugieren como primeras opciones vía oral: cefalexina por 7-10 días, amoxicilina-clavulanato por 7-10 días, trimetoprim por 14 días o ciprofloxacino por 7 días. Como primeras opciones intravenosas amoxicilina-clavulanato, cefuroxima, ceftriaxona, ciprofloxacino, gentamicina o amikacina. (11)

La guía de práctica clínica de la Sociedad Francesa de Enfermedades Infecciosas de 2018 ofrece las siguientes recomendaciones para el manejo de cistitis no complicada en primera línea fosfomicina en dosis única y en segunda línea pivmecilinam por 5 días. Para cistitis sin riesgo de complicación se recomienda retrasar el tratamiento, si es posible, hasta obtener el resultado del urocultivo y las sensibilidades; si el tratamiento no se puede retrasar nitrofurantoína en primera línea y fosfomicina en segunda línea. Para el tratamiento de pielonefritis aguda sin criterios de gravedad cefalosporina de tercera generación parenteral o fluoroquinolona. Para la pielonefritis aguda con criterios de gravedad: en pacientes con qSOFA 2 o menos, sin choque séptico o con procedimiento urológico urgente, cefalosporina de tercera generación parenteral con amikacina. En pacientes con choque séptico cefalosporina de tercera generación con amikacina. En caso de antecedente de BLEE o colonización por BLEE, o uso previo de amoxicilina-ácido clavulánico, cefalosporina de segunda o tercera generación, o fluoroquinolonas en menos de 6 meses, o en

caso de viaje a áreas endémicas de BLEE, carbapenémico con amikacina y en caso de alergia aztreonam con amikacina. (12)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las IVU representan unas de las infecciones más comúnmente encontradas a nivel mundial, tanto en el entorno ambulatorio como en el hospitalario. Se ha documentado un aumento de hasta 60% en el total de casos de IVU en los últimos años en el periodo comprendido de 1990 a 2019. En Estados Unidos las consultas por IVU representan entre 0.7 y 0.9% de las visita al servicio de Urgencias, convirtiéndola en las infecciones más comunes en el entorno de atención ambulatorio. Dentro de las IVU, hasta el 7% de los casos de pielonefritis requieren hospitalización.

La resistencia antimicrobiana también ha ido en aumento en los últimos años. En el caso de las enterobacterias, la producción de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEEs) representa uno de los principales problemas. La prevalencia de BLEEs en la región Asia-Pacífico ronda el 28%, mientras que en regiones con mayor desarrollo socioeconómico este porcentaje es menor; en Norteamérica oscila entre 8-9% y en Europa se ha registrado 17% de E. Coli BLEEs y 38% de K. pneumoniae BLEEs. En las regiones donde la prevalencia de enterobacterias productoras de BLEEs supera el 10%, la terapia de elección para infecciones del tracto urinario complicadas se considera los carbapenémicos y los aminoglucósidos.

La prevalencia cada vez mayor de IVUs con aislamientos de enterobacterias productoras de beta lactamasas en la comunidad tiene importantes implicaciones para el manejo de infecciones en el entorno hospitalario, pues las pautas de tratamiento empírico no contemplan del todo este aumento. De lo anterior surge la necesidad del desarrollo de una herramienta para estratificar el riesgo que sea fácil de usar en el entorno hospitalario y que ayude a guiar el tratamiento empírico en este contexto.

OBJETIVOS

Objetivo primario:

- Validar la escala de Tumbarello en la población de un centro de tercer nivel de atención en la Ciudad de México

Objetivos secundarios:

- Describir el área bajo la curva ROC de la escala de Tumbarello para predecir desarrollo de microorganismos BLEE en urocultivos de pacientes con infección de tracto urinario
- Describir la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y precisión de la escala de Tumbarello para predecir desarrollo de microorganismos BLEE en urocultivos de pacientes con infección de tracto urinario
- Identificar factores de riesgo propios de la población institucional asociados al desarrollo de microorganismos BLEE en urocultivos de pacientes con infección de tracto urinario
- Describir las características clínicas de los pacientes con IVU que se atienden en la clínica de antibióticos ambulatoria
- Describir las características de laboratorio de los pacientes con IVU que se atienden en la clínica de antibióticos ambulatoria
- Describir el desenlace clínico de los pacientes con IVU que se atienden en la clínica de antibióticos ambulatoria

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿La escala de Tumbarello presentará altos valores predictivo positivo y predictivo negativo (VPP y VPN), capaces de predecir la presencia/ausencia de infecciones del tracto urinario por microorganismos BLEE en un centro de tercer nivel de atención?

HIPÓTESIS

La escala de Tumbarello tendrá buenos valores predictivos positivo y negativo para predecir desarrollo de infecciones de vías urinarias por microorganismos BLEE en un centro de tercer nivel en la Ciudad de México

HIPÓTESIS ALTERNATIVA

La escala de Tumbarello no tendrá buenos valores predictivo positivo y predictivo negativo para predecir desarrollo de infecciones del tracto urinario por microorganismos BLEE en un centro de tercer nivel en la Ciudad de México

METODOLOGÍA

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio de casos y controles, transversal, retrospectivo, observacional, descriptivo y comparativo.

Se llenó una base de datos en la cual se recabó de forma retrospectiva información sobre los pacientes atendidos en la Clínica de antibióticos ambulatorios del INCMNSZ con diagnóstico de IVU (pielonefritis o complicada).

A través de regresión logística, se identificaron los factores de riesgo que se asocian a albergar una bacteria BLEE en cultivo en pacientes con IVU (pielonefritis o complicada).

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se estudió a los pacientes atendidos en la Clínica de antibióticos ambulatorios del INCMNSZ con diagnóstico final de IVU en el periodo comprendido entre abril de 2021 y diciembre de 2022.

TAMAÑO DE MUESTRA

Se usó un tipo de muestreo no probabilístico con una $n= 130$ pacientes con diagnóstico de infección de vías urinarias que recibieron tratamiento en la clínica de antibióticos ambulatoria en el periodo entre mayo 2021 y agosto 2022.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Mayores de 18 años
- Atendidos en la clínica de antibióticos ambulatorios del INCMNSZ por diagnóstico de infección de vías urinarias
 - o Complicada según la clasificación CDC/IDSA

- Pielonefritis en mujeres
- Que cuenten con nota de ingreso y nota de egreso de la clínica de antibióticos ambulatorios

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes atendidos en la clínica de antibióticos ambulatorios del INCMNSZ con diagnóstico distinto de infección de vías urinarias

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Información incompleta en el expediente clínico con menos del 85% de la información para el análisis estadístico

RECOPIACIÓN DE LA INFORMACIÓN

Se revisaron los episodios de la Clínica de antibióticos ambulatoria entre el 30 de abril de 2021 y 27 de febrero de 2022 con diagnóstico establecido de infección de vías urinarias. Con esto se obtuvo un número de episodios inicial de 350 casos. Posteriormente se revisó el expediente electrónico de cada paciente para determinar el cumplimiento con los criterios de inclusión y eliminar aquellos con algún criterio de eliminación.

Toda la información obtenida se codificó en una base de datos de SPSS para su posterior análisis descriptivo y estadístico.

VARIABLES

Se consideraron tantas variables dicotómicas, tantas cualitativas policotómicas y tantas cualitativas continuas.

VARIABLES DEL ESTUDIO

- Sexo asignado al nacer
 - Hombre
 - Mujer
- Edad
 - Edad en años

- Lugar de atención
 - o Urgencias
 - o Hospitalización
 - o Otro
- Peso
 - o Peso en kilogramos
- Talla
 - o Talla en metros
- Presencia de comorbilidades relevantes
 - o Enfermedad renal crónica
 - o Inmunosupresión farmacológica
 - o Infección por VIH
 - o Trasplante
 - o Neoplasia urogenital
 - o Portador de sonda Foley
 - o Portador de cistostomía
 - o Portador de nefrostomía
 - o Portador de catéter doble J
 - o Se realiza cateterismo intermitente
 - o Portador de neovejiga
 - o Diabetes mellitus
 - o Antecedente de urolitiasis
 - o Crecimiento prostático obstructivo
 - o Cáncer activo
 - o Índice de comorbilidad de Charlston
 - <4 puntos
 - 4 o más
- Hospitalización reciente
 - o No (dentro de los últimos 12 meses)
 - o 0-3 meses
 - o 3-6 meses
 - o 6-12 meses
- Aislamientos previos en urocultivo en los últimos 6 meses
 - No

- Sí, sensible
- Sí, BLEE
- Sí, otros
- Uso de antibióticos en los últimos 3 meses
 - o No
 - o Sí, oral
 - o Sí, parenteral
- Cirugía y/o procedimiento urogenital en los últimos 6 meses
- Cumple con la definición de IVUs de repetición
- Episodios previos de IVU
- Admisión de otro centro hospitalario
- Diagnóstico nosológicos
 - o Pielonefritis
 - o Cistitis
 - o Prostatitis
 - o Otro
- Temperatura $>38^{\circ}$ C
- Frecuencia cardíaca >100 lpm
- Tensión arterial media <65 mmHg
- Alteración del estado de alerta (ECG <15 puntos)
- Se realizó estudio de imagen
- Hallazgos en estudio de imagen
 - o Engrosamiento de la pared vesical
 - o Datos indirectos de inflamación
 - o Absceso renal
 - o Enfisema
 - o Prostatitis
 - o Absceso prostático
- Hemoglobina (g/dl)
- Leucocitos totales
- Plaquetas
- Neutrófilos totales
- Linfocitos totales
- Bilirrubina total

- ALT
- AST
- Fosfatasa alcalina
- Albúmina
- INR
- Creatinina
- PCR
- pH
- Lactato
- Sodio sérico
- pH urinario
- Piuria (>10 leucocitos/campo)
- Eritrocituria (>5 eritrocitos/campo)
- Nitritos en examen general de orina
- Aislamiento de patógeno
 - o Si
 - o No
- Patógeno aislado
 - o E. Coli
 - o Klebsiella
 - o Proteus
 - o Enterococcus faecalis
 - o Pseudomonas spp
 - o Enterococcus faecium
 - o S. aureus
 - o Acinetobacteri baumani
 - o Candida
 - o Otro
- Patrón de sensibilidad
 - o Sensible
 - o BLEE
 - o Otro
- Destino al egreso de la clínica de antibióticos
- Recurrencia a 6 meses

- Reingreso a la clínica de antibióticos a 6 meses
- Muerte por cualquier causa a 6 meses
- Muerte asociada a un evento infeccioso de foco urinario a 6 meses
- Recurrencia a 12 meses
- Reingreso a la clínica de antibióticos a 12 meses
- Muerte por cualquier causa a 12 meses
- Muerte asociada a un evento infeccioso de foco urinario a 12 meses

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó estadística descriptiva para los datos sociodemográficos y epidemiológicos de la muestra. Se usaron media y desviación estándar, medianas y rangos intercuartílicos para variables numéricas, según la distribución de los datos y número y porcentajes para variables cualitativas. Se calculó la tasa de prevalencia de casos sospechosos y confirmados entre la población encuestada. Se evaluará la frecuencia de discriminación en los servicios de salud y del cambio en las prácticas sexuales. Se realizó un análisis comparativo de los factores de riesgo, características de la atención médica, grado de conocimiento y cambios en las prácticas sexuales entre pacientes con cuadro clínico compatible y aquellos que no presentaron. Se utilizó prueba de chi cuadrada, exacta de fisher, t-student, U- Mann Whitney. Se considerará un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativa. El análisis estadístico se realizó con STATA V.14

RESULTADOS

Se incluyeron 130 pacientes con diagnóstico de infección de vías urinarias que recibieron tratamiento en la clínica de antibióticos ambulatoria en el periodo entre mayo 2021 y agosto 2022.

1.1 Características sociodemográficas

Respecto a las características sociodemográficas de la población, el 65% (n= 84) de los casos eran mujeres y 35% (n= 46) hombres. La mediana de edad al diagnóstico fue de 56 años. El 56% (n=70) fueron exentos de pago.

En cuanto a la procedencia de los pacientes el 88% (n=114) de los casos fueron enviados del departamento de urgencias, 7% (n=9) de hospitalización y 5% (n=7) de otros servicios.

1.2 Características clínicas

Respecto a las características clínicas de la población, la mediana de Índice de Masa Corporal (IMC) al ingreso a clínica de antibióticos era de 26.2 m/kg² correspondiente con sobrepeso. El 36% (n=47) de todos los pacientes tenían enfermedad renal crónica (definida como tasa de filtrado glomerular TFG <60 ml/kg/1.72 m²).

El 32% (n=41) de los casos tenían diagnóstico de diabetes mellitus, 15% (n=20) se encontraban con adecuado control glucémico (definido como HbA1c <7%), mientras que 16% (n=21) se encontraban con diabetes mellitus fuera de metas (HbA1c > 7%).

En cuanto al antecedente de inmunosupresión el 27% (n=36) contaba con el inmunosupresión farmacológica y el 2% (n=2) vivían con VIH, el 22% (n=28) eran post-trasplantados; de los cuales n=25 eran trasplantados renales, n=2 eran trasplantados hepáticos y n=1 era trasplantado de células hematopoyéticas. El 12% (n=16) con presencia de diagnóstico de cáncer en tratamiento.

1.3 Antecedentes urológicos

El 22% (n=28) de los pacientes eran portadores de dispositivos invasivos de la vía urinaria; de los cuales 29% (n=8) eran portadores de sonda foley, 14% (n=4) eran portadores de cistotomía, 14% (n=3) eran portadores de nefrostomía, 18% (n=5) realizaban cateterismo vesical intermitente, 21% (n=6) eran portadores de catéter doble J, y 4% (n=1) tenía neovejiga. El 9% (n=12) tenía antecedentes de neoplasia urogenital. El 20% (n=26) de los casos contaba con antecedente de urolitiasis. El 12% (n= 15) con presencia de hiperplasia prostática con tratamiento. En 21% de los casos, se había realizado una cirugía o procedimiento urogenital en los últimos 6 meses.

1.4 Antecedentes para riesgo de resistencia bacteriana

El 66% de los pacientes no contaba con antecedente de hospitalización en el último año, el 21% de los pacientes contaba con antecedente en los últimos 3 meses, el 7% contaba con antecedente en los últimos 3-6 meses y el 22% en los últimos 6-12 meses.

El 67% de los casos no tenía aislamiento bacteriano en orina en los 6 meses previos al diagnóstico de infección de vías urinarias, el 22% tenía un aislamiento bacteriano previo con

beta-lactamasas extendidas. El 9% de los casos tenía un aislamiento previo con sensibilidad a antibióticos.

El 52% de los casos negó haber utilizado en los últimos 3 meses previos, el 23% de los casos había recibido tratamiento antibiótico previo (con nitrofurantoína, fosfomicina, betalactámico oral, fluoroquinolonas o TMP/SMX), el 25% de los casos había recibido otro tipo de antibiótico no especificado.

El 35% de los casos cumplía con la definición de infección de vías urinarias de repetición (≥ 3 infecciones en 12 meses o ≥ 2 infecciones en 6 meses). El 38.5% de los casos tenía antecedente de pielonefritis en cualquier momento previo. En ninguno de los casos, el paciente habría recibido atención en otro centro hospitalario.

1.5 Variables asociadas a episodio de infección de vías urinaria

El 82% de los casos atendidos en la clínica de antibióticos ambulatoria correspondía a diagnóstico de pielonefritis, seguido de cistitis en el 14%, prostatitis en el 3% y otro en 2% de los casos.

Respecto a los signos, el 48% de los casos se presentó con fiebre al momento de la valoración, mientras que en el 52% no se documentó sensación de alza térmica.

En el 38% de los casos se documentó taquicardia (frecuencia cardiaca >100 lpm). En 5% de los casos se documentó Tensión Arterial Media (TAM) < 65 mmHg. En 4% de los casos se documentó alteración del estado de alerta y en 42% de los casos se documentó dolor en fosa renal (o sitio del injerto renal).

En cuanto al abordaje el 65% (n=84) de los casos contaba con tomografía computada. Los hallazgos más frecuentes reportados fueron: datos indirectos de inflamación (nefronía/pielitis/grasa perirenal) en 68.7% (n=68), ninguno en 19.2% (n=19), engrosamiento de la pared vesical 12.1% (n=12), abscesos 9.1% (n=9), enfisema 4% (n=4), prostatitis 4% (n=4) y absceso prostático 3% (n=3).

1.6 Hallazgos microbiológicos

Se encontró un aislamiento microbiológico en orina en el 66 % (n=84) de los casos.

Los microorganismos más frecuentes fueron: *E. Coli* (70%), *Klebsiella* (14%), *E. Faecalis* (6%), *Proteus* (5%). Se reportó presencia de microorganismo resistente (BLEE u otro) en 41% (n= 53) de los casos.

Se calculó el puntaje de Tumbarello en los 130 casos incluidos. Se consideró como alto riesgo de microorganismo resistente si tenía ≥ 3 puntos como fue sugerido en la publicación original. En 55.3% (n=72) de los casos se encontró con un puntaje de tumbarello ≥ 3 sugestivo de microorganismo resistente.

1.7 Rendimiento diagnóstico del puntaje de Tumbarello en nuestra población

Se realizó tabla 2x2 y se calcularon los rendimientos diagnósticos del puntaje de Tumbarello al comparar con el estándar de oro que son los patrones de resistencia por cultivo microbiológico. La sensibilidad calculada fue del 62%, la especificidad del 49.3%

TABLAS

Tabla 1. Características sociodemográficas y comorbilidades de pacientes incluidos

Características	Todos N= 130 (%)
Edad (mdn, RIC)	56 (41-69)
Sexo asignado al nacer	
Mujer	84 (65)
Hombre	46 (35)
Nivel socioeconómico	
1	21 (16)
2	43 (33)
3	49 (38)
4	13 (10)
5	1 (1)
6	0 (0)
7	3 (2)
Gratuidad	70 (56)
Lugar de atención inicial	
Urgencias	114 (88)
Hospitalización	9 (7)
Otro	7 (5)
Enfermedad Renal Crónica	47 (36)
Inmunosupresión farmacológica	36 (27)
Estado post-trasplante	28 (22)
Vive con VIH	2 (2)
Diabetes Mellitus	41 (32)
Cáncer activo en tratamiento	16 (12)

Tabla 2. Factores de riesgo para resistencia antimicrobiana

Características	Todos N= 130 (%)
Hospitalización reciente	44 (34)
Última hospitalización	
Tres meses previos al episodio	27 (21)
3 a 6 meses previos	9 (7)
6 a 12 meses previos	8 (6)
Aislamiento previo en los últimos 6 meses	
No	87 (67)
Sí, sensible	11 (9)
Sí, BLEE	27 (22)
Uso de antibióticos en los 3 meses previos	
No	66 (52)
Sí	30 (23)
(Nitrofurantoína, Fosfomicina, Betalactámico vía oral, Quinolonas, TMP/SMX)	
Sí, vía IV	32 (25)
Cumplió definición de IVU de repetición	46 (35)

Tabla 3. Antecedentes urológicos

Características	Todos N= 130 (%)
Portadores de dispositivos invasivos	28 (22)
Dispositivos invasivos	
Sonda foley	8 (29)
Cistostomía	4 (14)
Nefrostomía	4 (14)
Cateterismo Intermitente	5 (18)
Catéter Doble J	6 (21)
Neovejiga	1 (4)
Neoplasia urogenital	12 (9)
Antecedente de urolitiasis	26 (20)
Hiperplasia prostática benigna	15 (12)
Procedimiento urogenital en los últimos 6 meses	27 (21)

Tabla 4. Características del evento índice

Características	Todos N= 130 (%)
Diagnóstico	
Cistitis	18 (14)
Pielonefritis	106 (82)
Prostatitis	4 (3)
Otro	2 (2)
Fiebre	62 (48)
Taquicardia	49 (38)
Hipotensión	6 (5)
Alteración del estado de alerta	5 (4)
Dolor abdominal	54 (42)
Se realizó TAC	84 (65)

Tabla 5. Aislamientos microbiológicos

Características	Todos N= 87 (%)
Aislamiento	
<i>E. coli</i>	61 (70)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	12 (14)
<i>Enterococos faecalis</i>	5 (6)
<i>Proteus mirabillis</i>	4 (5)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (1)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1 (1)
Otros	9 (10)
Microorganismos resistentes	53 (41)

Tabla 6. Desempeño del score de Tumbarello (con 3 o más puntos)

Medida	Valor	IC 95%
Sensibilidad	62.26%	47.89-75.21%
Especificidad	49.35%	37.76-61%
Razón de verosimilitud positiva	1.23	0.91-1.67
Razón de verosimilitud negativa	0.76	0.51-1.16
Valor predictivo positivo	45.83%	38.43-53.42%
Valor predictivo negativo	65.52%	55.69-74.18%
Precisión	54.62%	45.65-63.36%

DISCUSIÓN

La población analizada en este estudio presenta una proporción significativa de pacientes con comorbilidades importantes, lo que refleja el perfil de un centro médico de tercer nivel. Estas comorbilidades incluyen diabetes mellitus, inmunosupresión farmacológica, infección por VIH, estatus post-trasplante y una cantidad considerable de pacientes con anomalías anatómicas en el tracto urinario. Es importante resaltar que esta composición contrasta con los resultados y poblaciones descritas en estudios similares.

A pesar de esta composición demográfica atípica, se observó que la tasa de microorganismos resistentes y la presencia de enterobacterias productoras de BLEE en las infecciones urinarias fueron significativamente altas con 40.7% de los casos. Estos hallazgos están en línea con estudios similares realizados en México y son aún más pronunciados que los informados en Estados Unidos y Europa.

En cuanto a las características de la población estudiada, es importante destacar que aunque las mujeres representaron la mayoría de los participantes, la diferencia entre sexos no fue estadísticamente significativa, siendo alrededor del 64% de la población en lugar del 80% mencionado anteriormente. Esta proporción puede influir en las tasas de incidencia de infecciones del tracto urinario (IVU) entre los sexos.

La población en estudio tenía un promedio de edad de 56 años, lo que indica que se trata de una población de mayor edad en comparación con otras poblaciones estudiadas en contextos similares. Esta característica puede influir en la prevalencia de ciertas comorbilidades y en la presentación clínica de las infecciones urinarias.

Se observó una alta prevalencia de comorbilidades en la población, siendo notable la presencia de diabetes mellitus (DM) en un 31% de los pacientes. Es relevante mencionar que solo el 15% de los pacientes con DM tenía un control glucémico adecuado, lo que sugiere que una proporción considerable de pacientes con inmunosupresión asociada y a su vez un riesgo incrementado para contraer infecciones de vías urinarias. Además, la presencia de enfermedad renal crónica en un 36%, la obesidad/sobrepeso y el estatus post-trasplante en un 21%, resaltan la complejidad de la población y la presencia de múltiples factores de riesgo.

Es importante notar que una proporción significativa de los pacientes presentaba alteraciones urológicas, como el estatus post-trasplante renal (19%) y el uso de dispositivos invasivos en la vía urinaria (21%). Además, alrededor del 27% de los pacientes tenían inmunosupresión farmacológica, lo que puede ser atribuido al perfil de pacientes atendidos en el centro médico y a la necesidad de tratamiento para enfermedades reumatológicas y trasplantes.

La selección de pacientes que requirieron tratamiento parenteral probablemente condujo a una mayor proporción de diagnósticos de pielonefritis (80%) en comparación con los episodios de cistitis (13%). Esto se refuerza por la alta prevalencia de fiebre (47%), taquicardia (37%) y dolor en la fosa renal o en el sitio de injerto renal (41%) en la población estudiada.

La baja mortalidad observada en el estudio, con solo 3 muertes por todas las causas a los 6 meses y 2 muertes asociadas a eventos infecciosos del tracto urinario, es un hallazgo alentador. Sin embargo, es importante señalar que debido a la naturaleza retrospectiva del estudio y el método de recolección de la información es posible que exista un sesgo con probabilidad de que se hayan registrado todas las muertes ni se hayan documentado todas las causas de mortalidad en la población estudiada. Por lo tanto, la verdadera frecuencia y las causas exactas de la mortalidad pueden no estar completamente representadas en los resultados.

En cuanto a los resultados de laboratorio, la elevación de los valores de PCR y de leucocitos es consistente con el diagnóstico de pielonefritis aguda, lo que refuerza la validez clínica de los casos incluidos en el estudio. Además, la alta proporción de pacientes que se sometieron a estudios de imagen, particularmente tomografía computarizada en un 64%, sugiere una práctica clínica que busca evaluar en profundidad la gravedad y las posibles complicaciones de las infecciones urinarias. Aunque el motivo exacto de la solicitud de imágenes no se especifica en los registros, la realización de un mayor número de estudios de imagen de lo recomendado en las guías de práctica clínica podría indicar una preocupación por la posible presencia de complicaciones o condiciones anatómicas que podrían estar influyendo en la decisión clínica.

Es importante tener en cuenta que las limitaciones inherentes al diseño retrospectivo del estudio, la falta de detalles específicos sobre las indicaciones de los estudios de imagen y la ausencia de un grupo de comparación hacen que sea necesario interpretar los resultados con cautela. A pesar de estas limitaciones, los hallazgos proporcionan una visión importante de las características clínicas y de laboratorio de la población estudiada, así como de las prácticas clínicas en relación con el manejo de las infecciones urinarias en ese contexto específico.

Es interesante observar que los hallazgos microbiológicos de las infecciones estudiadas en este contexto son coherentes con lo que se ha informado en la literatura internacional. Aunque la frecuencia de aislamiento de *E. coli* fue menor que la reportada en la población general con infecciones del tracto urinario (IVU), esta disminución podría ser explicada por la naturaleza específica de la población estudiada, que parece incluir una mayor proporción de casos de IVU complicada o pielonefritis. Estos casos pueden estar asociados con una mayor diversidad de microorganismos causantes y no necesariamente reflejar la prevalencia en la población general con IVU no complicada.

El hecho de que *E. coli* sea la bacteria más frecuentemente aislada en este estudio está en consonancia con su papel predominante como agente causante de infecciones del tracto urinario en todo el mundo. Además, la presencia de *Klebsiella*, *Enterococcus faecalis* y *Proteus* como otros aislamientos frecuentes también es coherente con la literatura, ya que estas bacterias son reconocidas como causantes comunes de IVU, especialmente en casos complicados.

La destacada frecuencia de aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* y *Candida spp.* es notable y podría indicar una mayor proporción de casos complicados o infecciones asociadas a dispositivos invasivos en esta población estudiada. La presencia de estos microorganismos puede estar relacionada con la presencia de factores de riesgo específicos en estos pacientes, como alteraciones anatómicas de la vía urinaria, dispositivos invasivos y posiblemente una mayor exposición a ambientes hospitalarios.

Es importante tener en cuenta que los porcentajes específicos de aislamientos de cada microorganismo no se proporcionan en la información proporcionada. Sin embargo, la concordancia general con la literatura internacional en cuanto a los microorganismos aislados y sus frecuencias sugiere que este estudio proporciona una visión realista de la microbiología de las infecciones del tracto urinario en el contexto específico de la población estudiada.

La alta tasa de resistencia antimicrobiana observada en este estudio, con un porcentaje del 40%, es un hallazgo relevante y preocupante. Aunque esta cifra es mucho mayor que lo reportado en

la literatura internacional (12-15%), es consistente con otros estudios realizados en México que también han encontrado tasas de resistencia elevadas, en el rango del 45-50%. La resistencia a cefalosporinas, fluoroquinolonas y TMP-SMX (trimetoprim-sulfametoxazol) es particularmente notable, lo que sugiere que estas opciones terapéuticas pueden no ser efectivas en muchos casos de infecciones del tracto urinario (IVU) en México. Esto enfatiza la importancia de considerar la resistencia antimicrobiana local al seleccionar un tratamiento empírico adecuado.

La sugerencia de que el uso de carbapenémicos podría ser la mejor opción para el tratamiento empírico de IVU complicadas se basa en la observación de altas tasas de resistencia a otros antibióticos comunes. Los carbapenémicos son antibióticos de amplio espectro que a menudo se reservan para infecciones graves o resistentes, debido a su potente actividad antimicrobiana. Sin embargo, su uso excesivo puede contribuir al desarrollo de resistencia antimicrobiana en el futuro, lo que resalta la importancia de un enfoque de uso responsable y controlado de estos agentes.

En cuanto al rendimiento diagnóstico del puntaje de Tumbarello para identificar factores de riesgo de infecciones por microorganismos resistentes y enterobacterias productoras de BLEE, los resultados indican que el puntaje no fue muy preciso para predecir la resistencia antimicrobiana en esta población estudiada. La sensibilidad del puntaje (62%) y la especificidad (49%) indican que hay un margen significativo para la mejora en la capacidad de identificar pacientes con riesgo de infecciones resistentes. Los valores predictivos positivo y negativo también sugieren que el puntaje no tiene un alto grado de certeza en la predicción de resistencia. Esto subraya la importancia de considerar múltiples factores clínicos y microbiológicos al evaluar el riesgo de resistencia antimicrobiana en los pacientes con IVU y la necesidad de abordajes más precisos en la identificación de estos casos.

Las limitaciones del estudio son en primer lugar el diseño retrospectivo lo que inherentemente puede llevar a la falta de datos detallados o incompletos, lo que a su vez puede limitar la interpretación precisa de los resultados y la inclusión de variables importantes para el análisis. Por otro lado, la selección de la población, que proviene de un centro de tercer nivel y está compuesta por pacientes con comorbilidades significativas. Esto puede resultar en una muestra altamente seleccionada y no representativa de la población general en México. Los resultados pueden no ser generalizables a poblaciones más amplias y diversas. Dado que el estudio se basa en un diseño observacional, solo se pueden establecer asociaciones entre las variables y los resultados, pero no se puede determinar causalidad directa. Esto significa que aunque se identifiquen factores de riesgo o asociaciones, no se puede afirmar que un factor específico

cause un resultado particular. Dado el diseño y las limitaciones mencionadas, el estudio tiene un enfoque más exploratorio que definitivo. Los hallazgos y asociaciones identificados podrían requerir una confirmación adicional a través de estudios prospectivos bien diseñados.

CONCLUSIONES

El score de Tumbarello tuvo un rendimiento diagnóstico malo con una sensibilidad calculada del 62% y especificidad del 49.3%, con valor predictivo positivo de 45% y valor predictivo negativo de 65% para identificar pacientes con infecciones del tracto urinario por enterobacterias productoras de beta lactamasas de espectro extendido. Si bien en un score fácil y sencillo de aplicar en el servicio de urgencias, según los resultados de este estudio, no debería de usarse para la toma de decisiones sobre el tratamiento antibiótico empírico. Los aislamientos microbiológicos más frecuentes fueron: E. Coli (70%) y Klebsiella pneumoniae (14%) y la prevalencia de enterobacterias resistentes (BLEE u otro) fue de 41%. Los resultados de este estudio deben de tomarse con reserva y tomar en cuenta las limitaciones que presentan los estudios retrospectivos, por lo que se necesitan más estudios prospectivos que exploren los factores de riesgo para presentar infecciones por enterobacterias BLEE.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ana L. Flores-Mireles, Jennifer N. Walker, Michael Caparon, Scott J. Hultgren. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol*. 2015 May; 13(5): 269–284.
2. Xiaorong Yang, Hui Chen, Yue Zheng, Sifeng Qu, Hao Wang, Fan Yi. Disease burden and long-term trends of urinary tract infections: A worldwide report. *Front Public Health*. 2022 Jul 27;10:888205
3. Zafer Tandogdu, Florian M E Wagenlehner. Global epidemiology of urinary tract infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2016 Feb;29(1):73-9
4. Jennifer Kranz, Stefanie Schmidt, Cordula Lebert, Laila Schneidewind, Falitsa Mandraka, Mirjam Kunze, Sina Helbig, Winfried Vahlensieck, Kurt Naber, Guido Schmiemann, Florian M Wagenlehner. The 2017 Update of the German Clinical Guideline on Epidemiology, Diagnostics, Therapy, Prevention, and Management of Uncomplicated Urinary Tract Infections in Adult Patients: Part 1. *Urol Int*. 2018;100(3):263-270
5. Expert Panel on Urologic Imaging: Paul Nikolaidis, Vikram S Dogra, Stanley Goldfarb, John L Gore, Howard J Harvin, Marta E Heilbrun, Matthew T Heller, Gaurav Khatri, Andrei S Purysko, Stephen J Savage, Andrew D Smith, Myles T Taffel, Zhen J Wang, Darcy J Wolfman, Jade J Wong-You-Cheong, Don C Yoo, Mark E Lockhart. ACR Appropriateness Criteria® Acute Pyelonephritis. *J Am Coll Radiol*. 2018 Nov;15(11S):S232-S239
6. Yeonjae Kim, Mi Ran Seo, Seong Jong Kim, Jieun Kim, Seong Heon Wie, Yong Kyun Cho, Seung Kwan Lim, Jin Seo Lee, Ki Tae Kwon, Hyuck Lee, Hee Jin Cheong, Dae Won Park, Seong Yeol Ryu, Moon Hyun Chung, Hyunjoo Pai. Usefulness of Blood Cultures and Radiologic Imaging Studies in the Management of Patients with Community-Acquired Acute Pyelonephritis. *Infect Chemother*. 2017 Mar;49(1):22-30
7. Martha Medina, Edgardo Castillo-Pino. An introduction to the epidemiology and burden of urinary tract infections. *Ther Adv Urol*. 2019 May 2;11:1756287219832172
8. Yen-Hsu Chen, Wen-Chien Ko, Po-Ren Hsueh. Emerging resistance problems and future perspectives in pharmacotherapy for complicated urinary tract infections. *Expert Opin Pharmacother*. 2013 Apr;14(5):587-96.
9. Mario Tumbarello, Enrico Maria Trecarichi, Matteo Bassetti, Francesco Giuseppe De Rosa, Teresa Spanu, Eugenia Di Meco, Angela Raffaella Losito, Andrea Parisini, Nicole Pagani, Roberto Cauda. Identifying patients harboring extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae on hospital admission: derivation and validation of a scoring system. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 Jul;55(7):3485-90

10. Kalpana Gupta, Thomas M. Hooton, Kurt G. Naber, Björn Wullt, Richard Colgan, Loren G. Miller, Gregory J. Moran, Lindsay E. Nicolle, Raul Raz, Anthony J. Schaeffer, David E. Soper. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 52, Issue 5, 1 March 2011, Pages e103–e120.
11. National Institute for Health and Care Excellence. (2018). Pyelonephritis (acute): antimicrobial prescribing [NICE Guideline No. 111].
12. F Caron, T Galperine, C Fleteau, R Azria, S Bonacorsi, F Bruyère, G Cariou, E Clouqueur, R Cohen, T Doco-Lecompte, E Elefant, K Faure, R Gauzit, G Gavazzi, L Lemaitre, J Raymond, E Senneville, A Sotto, D Subtil, C Trivalle, A Merens, M Etienne. Practice guidelines for the management of adult community-acquired urinary tract infections. *Med Mal Infect*. 2018 Aug;48(5):327-358
13. Betsy Foxman. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect Dis Clin North Am*. 2014 Mar;28(1):1-13
14. N Deborah Friedman, Dana Levit, Eyal Taleb, Gil Marcus, Leah Michaeli, Mor Broide, Bethlehem Mengesha, Ronit Zaidenstein, Tsilia Lazarovitch, Mor Dadon, Keith S Kaye, and Dror Marchaim. Towards a Definition for Health Care–Associated Infection. *Open Forum Infect Dis*. 2018 Jun; 5(6): ofy116.
15. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan, Italy 2023. ISBN 978-94-92671-19-6