



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO.
FACULTAD DE MEDICINA.

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE ESTUDIOS DE POSGRADO.

HOSPITAL ANGELES CLÍNICA LONDRES.
TESIS DE POSGRADO - MEDICINA INTERNA.

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA.

FACTORES ASOCIADOS A RESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN PACIENTES
ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO EN
HOSPITAL ANGELES CLÍNICA LONDRES.

AUTOR:
DR. ATZARON KEINN MONTERRUBIO RETANA.

ASESOR:
DR. DANIEL RAMÓN HERNÁNDEZ SALCEDO.

ASESOR:
DR RAÚL VALENCIA LÓPEZ.

ASESOR:
DRA. CYNTHIA PAMELA ALATORRE FERNÁNDEZ.

ASESOR METODOLÓGICO:
DR. RAFAEL ESAID LAZO GÓMEZ.

CIUDAD DE MÉXICO A 30 DE OCTUBRE DEL 2019.





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA:

DR. DANIEL RAMÓN HERNÁNDEZ SALCEDO.

Medicina Interna / Medicina Crítica y Terapia Intensiva. Hospital Angeles Clínica Londres.

PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA:

DR RAÚL VALENCIA LÓPEZ.

Medicina Interna / Geriatría. Hospital Angeles Clínica Londres.

ASESOR DE TESIS:

DRA. CYNTHIA PAMELA ALATORRE FERNÁNDEZ.

Medicina Interna / Infectología. Hospital Angeles Clínica Londres.

ASESOR METODOLÓGICO:

DR. RAFAEL ESAID LAZO GOMEZ.

Doctor en Ciencias Biológicas.

JEFE DE DEL DEPARTAMENTO DE EDUCACIÓN MÉDICA:

GUINCHARD SÁNCHEZ, ENRIQUE.

Ortopedia y Traumatología. Hospital Angeles Clínica Londres.

A mi familia quienes incondicionalmente han estado a mi lado, especialmente a mi padre Luis Alvaro Monterrubio Mendez † quien es el autor intelectual de mi ámbito académico.

Gracias a Tania Ivette Guzmán Mondragón por haber dedicado tiempo, paciencia y apoyo a todas mis metas alcanzadas.

Indice:

1. Datos generales	5
1.1 Título	5
1.2 Autor	5
2. Marco teórico	5
2.1 Síntesis del protocolo	5
2.2 Planteamiento del problema	5
2.3 Antecedentes bibliográficos	5-6
2.4 Justificación	7
2.5 Objetivos e hipótesis	7
2.5.1 Objetivo primario	7
2.5.2 Objetivo secundario	7
2.5.3 Hipótesis	7
3. Diseño del estudio	7
4. Metodología	8
4.1 Lugar y duración	8
4.2 Universo	8
4.3 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación	8
4.4 Variables de estudio	8 - 11
4.5 Análisis estadístico	11 - 12
4.6 Aspectos de éticos	12
4.7 Conflictos de intereses	12
5. Organización	12
5.1 Recursos humanos	12 - 13
5.2 Recursos materiales	13
5.3 Fuente de financiación	13
5.4 Cronograma de actividades	13
6. Resultados	14 - 20
7. Discusión	20 - 21
8. Conclusiones	21 - 22
A. Referencias bibliográficas	23

1. Datos generales.

1.1 Título.

Factores asociados a resistencia antimicrobiana en pacientes adultos con diagnóstico de infección del tracto urinario en Hospital Angeles Clínica Londres.

1.2 Autor.

Atzaron Keinn Monterrubio Retana.

2. Marco teórico.

2.1 Síntesis del protocolo.

Casos y cohortes anidado en una cohorte retrospectiva con análisis de urocultivos con objetivo de identificar los factores asociados a resistencia bacteriana, los principales patógenos causantes y la prevalencia de resistencia bacteriana en la población del Hospital Angeles Clínica Londres.

2.2 Planteamiento del problema.

En México las infecciones del tracto urinario (ITU) representan la segunda causa de enfermedades de origen infeccioso. Éstas infecciones se han convertido en un problema de salud pública debido a que los microorganismos causales han incrementado la resistencia antimicrobiana. Esta situación conduce a dificultades para seleccionar la terapia empírica adecuada y lograr el éxito del tratamiento. Por ello, es importante conocer la epidemiología de esta entidad ya que no hay investigaciones respecto a este diagnóstico en el Hospital Angeles Clínica Londres. Conociendo la epidemiología se pueden identificar factores de riesgo y sentar las bases para definir pautas del uso adecuado de antimicrobianos, con objetivo disminuir morbilidad y la resistencia antimicrobiana en nuestra población.

2.3 Antecedentes bibliográficos.

La ITU es una infección común en la práctica clínica, que afecta tanto en pacientes hospitalizados como ambulatorios de todo el mundo. Causa más de 8 millones de visitas al consultorio y 1 millón de visitas al departamento de emergencias cada año en los Estados Unidos de América, lo que a la larga da como resultado aproximadamente 100 000 hospitalizaciones al año. (1)

En México, las ITU representan la segunda causa de enfermedades de origen infeccioso y se han convertido en un problema de salud debido al incremento en la resistencia antimicrobiana de los microorganismos causales. El diagnóstico oportuno y el tratamiento adecuado disminuye la morbimortalidad de los pacientes afectados. (2)

El Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica realizó un reporte de 6 años sobre las infecciones del tracto urinario. Se observó que la incidencia va en aumento desde el 2004 al 2010. El grupo de edades más afectado fue el de 25 a 44 años de edad, en el que hubo 1,090,886 casos, seguido de los grupos de entre 50 a 59 años y en la población de 65 y más años, con una relación mujer:hombre de 3:1. (2)

La ITU se define en general como la presencia de microorganismos patógenos dentro del tracto urinario. El espectro de afecciones urinarias varía desde la bacteriuria asintomática hasta sintomática y la sepsis asociada que requiere hospitalización. El diagnóstico de ITU se establece cuando hay síntomas y signos de infección de vías urinarias aunado a bacteriuria es decir $>10^5$ Unidades Formadoras de Colonias (UFC)/mL y piuria la cual se considera >10 glóbulos blancos por campo de alta potencia. La ITU sintomática no complicada se manifiesta con fiebre, empeoramiento de la urgencia o la frecuencia urinaria, disuria, sensibilidad suprapúbica, dolor en el ángulo costovertebral o sensibilidad sin causa reconocida, y pruebas de laboratorio que revelan dicho padecimiento. La ITU complicada se define como infección de vías urinarias sintomática causada por una anomalía funcional o estructural; haber tenido instrumentación urinaria; tener enfermedades sistémicas como insuficiencia renal, diabetes o inmunodeficiencia; o haber sido sometido a trasplante de órganos. La bacteriuria asintomática se define como la presencia de al menos $>10^5$ UFC/ml del mismo uropatógeno en dos muestras consecutivas de orina obtenidas de pacientes sin síntomas ni signos atribuibles a una infección urinaria. Dicho padecimiento es un estado de colonización y no indica una infección que requiera tratamiento. (1)

El espectro microbiano de las ITU consiste principalmente en *Escherichia coli* (75%-95%), con otras especies ocasionales de enterobacterias, como *Proteus mirabilis* y *Klebsiella pneumoniae*, y *Staphylococcus saprophyticus*. (3)

Escherichia coli es el bacilo gram negativo facultativo más prevaleciente en la microbiota intestinal humana, habitando generalmente el colon como comensal inocuo. (4) Otras especies gram-negativas y gram-positivas rara vez se aíslan en este padecimiento.

En los últimos años las ITU han tenido una variante en cuanto a sus agentes causales debido a la aparición de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), que reducen la susceptibilidad a los β -lactámicos, especialmente las cefalosporinas de tercera generación. Los genes responsables de la producción de BLEE son mutaciones puntuales las cuales están mediadas por plásmidos. (4)

El aumento de la tasa de resistencia a los antibióticos en los uropatógenos, conduce a dificultades para seleccionar la terapia empírica adecuada y lograr el éxito del tratamiento. (4) Los factores asociados a la resistencia de los antibióticos usados en las ITU causado por *E. coli* son alteraciones anatómicas del tracto urinario, edad mayor de 65 años, cateterismo urinario y el tratamiento previo con fluoroquinolonas. (5)

Dada la tendencia al aumento de resistencia, en comparación con años anteriores, para la mayoría de los antimicrobianos, es necesario un seguimiento continuo de estos datos para evaluar las tasas a lo largo del tiempo para una optimización sostenida de la terapia empírica e individualizada. (3)

2.4 Justificación.

En el Hospital Angeles Clínica Londres no se han identificado los principales patógenos causantes de infecciones del tracto urinario, su perfil de susceptibilidad antibiótica ni los factores asociados a la resistencia antimicrobiana. Conocer la epidemiología local permite normar la conducta terapéutica con respecto al uso de antibióticos. Esta investigación pretende conocer las características de nuestro centro hospitalario y sugerir recomendaciones para el manejo apropiado de las ITU.

2.5 Objetivos e hipótesis.

2.5.1 Objetivo primario:

Conocer los principales factores asociados a resistencia bacteriana en la infección del tracto urinario en los pacientes hospitalizados del Hospital Angeles Clínica Londres.

2.5.2 Objetivo secundario:

Identificar los principales patógenos, patrones de resistencia y sensibilidad a antimicrobianos en las infecciones del tracto urinario en pacientes hospitalizados del Hospital Angeles Clínica Londres.

2.5.3 Hipótesis.

Los factores asociados a la producción de BLEE en microorganismos patógenos causales de ITU en los pacientes hospitalizados del Hospital Angeles Clínica Londres son similares a los reportados en la literatura.

3. Diseño del estudio.

Casos y cohortes anidado en una cohorte retrospectiva (histórica), analítico con identificación de factores asociados a desenlace. Los casos fueron definidos como aquellos pacientes con criterios inclusión que tuviesen crecimiento de microorganismos productores de BLEEs, mientras que los controles fueron definidos como aquellos pacientes con crecimiento de microorganismos en el urocultivo que no fueran productores de BLEEs.

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de ITU, con expediente clínico completo y con antibiograma simple, de acuerdo a los criterios inclusión. El diseño del estudio consistió en una cohorte retrospectiva en la que se analizaron los factores clínicos asociados a la presencia microorganismos productores de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE). Como desenlaces secundarios se estudiaron la mortalidad, tiempo para curación clínica, ingreso a la unidad de cuidados intensivos, tiempo de estancia intrahospitalaria y proporción de pacientes con bacteriemia. Como análisis exploratorios se determinó la frecuencia de resistencia a los antibióticos estudiados en el antibiograma y la identidad de los patógenos productores de mBLEE en los cultivos de orina y de sangre.

4. Metodología.

4.1 Lugar y duración.

Hospital Angeles Clínica Londres con los registros del Archivo Clínico del área de hospitalización médica, del periodo de 01 febrero del 2019 al 01 de agosto del 2019.

4.2 Universo.

Pacientes adultos (mayores de 18 años de edad) ingresados al servicio de hospitalización médica con el diagnóstico de infección del tracto urinario en el Hospital Angeles Clínica Londres.

4.3 Criterios de inclusión y exclusión.

Inclusión:

Edad mayor de 18 años.

Diagnóstico clínico de infección del tracto urinario.

Ingresado a hospitalización entre el 01 enero del 2018 al 31 de diciembre del 2018.

Urocultivo reportado con crecimiento de una bacteria con más de 100 mil unidades formadoras de colonias y reporte de sensibilidades.

Pacientes que sean portadores permanentes de sonda vesical con cambios macroscópicos de la orina asociados a sintomatología sistémica.

Pacientes usuarios de sondaje intermitente con criterio clínico de infección del tracto urinario y aislamiento en el urocultivo de más de 100 mil unidades formadoras de colonias.

Expediente clínico completo.

Exclusión:

Pacientes que durante el diagnóstico de infección del tracto urinario se encuentren embarazadas.

Información incompleta en expediente clínico.

Pacientes que cuenten con reporte de urocultivo con 3 o más microorganismos o no cuenten con antibiograma.

Eliminación:

Pacientes con catéter urinario en quienes se haya diagnóstico de bacteriuria asintomática.

Pacientes que no se encontró sintomatología urinaria irritativa o síntomas sistémicos.

4.4 Variables de estudio.

4.4.1 Variables demográficas.

Edad.

Definición: Tiempo desde el nacimiento en años cumplidos.

Unidad de medida: años.

Nivel de medición: cuantitativa.

Sexo.

Definición: Sexo al que pertenece.

Codificación: Masculino / Femenino.

Nivel de medición: Cualitativa / Nominal dicotómica.

4.4.2 Variables de estudio independientes.**Servicio de procedencia.**

Definición: Origen de ingreso del paciente.

Codificación: Admisión continua / Urgencias.

Nivel de medición: Cualitativa / Nominal politómica.

Clasificación de la infección del tracto urinario.

Definición: Infección del tracto urinario según lo consignado y definido por el médico tratante.

Codificación: Baja / Alta.

Nivel de medición: Cualitativa.

Comorbilidades.

Definición: Situación clínica, que pudieran correlacionarse con resistencia bacteriana
Codificación: Edad > 65 años / Diabetes mellitus / Monorreno / Enfermedad renal crónica / Urolitiasis / Inmunodeficiencias / Enfermedad reumatológica / Alteración anatómica del tracto urinario.

Nivel de medición: Cualitativa / Nominal politómica.

Hospitalización en los últimos 90 días.

Definición: Hospitalización previa en los últimos 90 días por cualquier causa.

Codificación: Si / No.

Nivel de medición: Cualitativa.

Uso previo de antibióticos.

Definición: Uso de antibióticos en los últimos 90 días, intravenoso o vía oral.

Codificación: Si / No.

Nivel de medición: Cualitativa.

Comedicaciones.

Definición: Fármacos que alteran la respuesta inmune.

Codificación: Inmunosupresores / Corticosteroides / Inhibidores de SGLT2.

Nivel de medición: Cualitativa / Nominal politómica.

Instrumentación del tracto urinario.

Definición: Realización de maniobras o técnicas que requieran el uso de instrumental en las vías urinarias.

Codificación: Sonda urinaria permanente / Sonda urinaria intermitente / Uso de dilata-
dores / Procedimiento urológico invasivo.

Nivel de medición: Cualitativa / Nominal politómica.

Prescripción inicial para infección de tracto urinario.

Definición: Antibióticos aceptados como manejo de primera o segunda línea según lo consignan las recomendaciones de las guías *Infectious Diseases Society of America* (IDSA).

Codificación: Acorde a guías IDSA. / Dosis (mg) / Frecuencia (Posología) / Vía de administración / Duración total (días).

Nivel de medición: Cualitativa / Nominal politómica.

Prescripción final para infección de tracto urinario.

Definición: Manejo antimicrobiano de acuerdo con el patrón de resistencia del microorganismo cultivado.

Codificación: ¿Hubo ajuste de antibiótico? / Antibiótico final / Acorde a guías IDSA. / Dosis (mg) / Frecuencia (Posología) / Vía de administración / Duración total (días).

Nivel de medición: Cualitativa / Nominal politómica.

Tiempo para curación.

Definición: Tiempo en días para obtener remisión clínica de la infección del tracto urinario.

Codificación: 0 a 7 días / > 7 días.

Nivel de medición: Cualitativa.

Resultado de hemocultivo.

Definición: Hemocultivos con aislamiento de patógeno relacionado a infección del tracto urinario, obtenidos mediante venopunciones, asociado a datos de bacteriemia.

Codificación: Nombre del patógeno identificado con base en el Código Internacional de Nomenclatura de Bacterias.

Nivel de medición: Nominal politómica.

Estancia intrahospitalaria.

Definición: Tiempo de estancia intrahospitalaria en días.

Codificación: 1 a 7 días / > 7 días.

Nivel de medición: Cuantitativa.

4.4.3 Variables dependientes o desenlace.

Patógeno asilado en urocultivo:

Definición: Menos de un patógeno aislado en urocultivo, con más de 100 mil unidades formadoras de colonias.

Codificación: Nombre del patógeno identificado con base en el Código Internacional de Nomenclatura de Bacterias.

Nivel de medición: Nominal politómica.

Sensibilidad microbiana.

Definición: Antibióticos que inhiben eficazmente el crecimiento de un aislamiento bacteriano *in vitro* (urocultivo) con base en *MIC*.

Codificación: Nombre del antibiotico / *MIC*.

Nivel de medición: Nominal politómica.

Resistencia microbiana.

Definición: Antibióticos que no inhiben eficazmente el crecimiento de un aislamiento bacteriano *in vitro* (urocultivo) con base en *MIC*.

Codificación: Nombre del antibiotico / *MIC*.

Nivel de medición: Nominal politómica.

Mecanismo de resistencia.

Definición: Microorganismos productores de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE).

Codificación: Si / No.

Nivel de medición: Cuantitativo.

4.4.4 Variables dependientes o descalce secundario.

Complicaciones.

Definición: Tipo de complicación asociada a la infección del tracto urinario.

Codificación: Bacteremia / Ingreso a Unidad de Terapia Intensiva / Muerte.

Nivel de medición: Cuantitativo.

4.5 Análisis estadístico.

El análisis estadístico fue realizado con el programa estadístico de libre acceso RStudio (versión 1.1 – © 2009-2018 RStudio, Inc.; La Jolla, California, EUA) utilizando el lenguaje R (versión 3.5 2018, The R Foundation for Statistical Computing) para MacOS Mojave (versión 10.14). Se utilizaron los paquetes *epiR*, *dplyr*, *tidyr*, *stats*, *psych*, *scales*, *lmtest*, *pROC*, *pscl* y *DescTools*.

Las variables cuantitativas continuas se expresaron como medias y error estándar de la media (EEM) y las discretas como medianas y desviación absoluta de la mediana (DAM). Las variables cualitativas se describieron con conteos absolutos y proporciones (porcentajes). Para las comparaciones (análisis bivariado) entre casos y controles se analizó, primero, la bondad de ajuste a la normalidad de las variables cuantitativas mediante la prueba de Shapiro-Wilks; en ningún caso hubo distribución normal, por lo que sólo se utilizaron pruebas no paramétricas. Se realizó la prueba U de Mann-Whitney para variables cuantitativas, mientras que para las variables cualitativas se utilizó la prueba exacta de Fisher (para el cálculo del valor *p*). Se consideró que había diferencias estadísticamente significativas cuando el error de tipo I era menor de 0.05.

Para mitigar el sesgo surgido de confusores e identificar correctamente las características demográficas y de la enfermedad asociadas a crecimiento de microorganismos productores de BLEEs, se realizó análisis estadístico multivariado a través de un modelo de regresión logística. Dicho modelo incorporó como predictores todas las variables independientes, a excepción de aquellas en las que no había pacientes. No se utilizó ningún método de imputaciones para datos faltantes. La contribución de cada variable al modelo se analizó con la prueba de Wald, en la que se consideraba que el modelo era significativamente diferente si el valor *p* era menor de 0.05.

Luego, se realizó un modelo nulo (sin variables independientes) y se comparó con el modelo completo mediante cálculo del criterio de información de Akaike (CIA) en iteraciones en las que se retira la variable con CIA mayor, de acuerdo al método descrito por Hastie & Pregibon (1992). Con las variables identificadas se elaboró un modelo simplificado, cuya bondad de ajuste al desenlace primario se analizó mediante el área bajo la curva (ABC) de características operativas del receptor (un buen modelo tiene una ABC mayor del 80%) y el cálculo del valor pseudo R^2 de MacFadden. También se compararon los modelos mediante ANOVA de una vía con χ^2 en su capacidad de predecir el desenlace primario. De la misma manera, se consideró que un valor p menor de 0.05 era estadísticamente significativo.

Para las variables del modelo simplificado y los desenlaces (primario y secundarios) se calculó el valor de las pruebas diagnósticas (especificidad, sensibilidad, valor predictivo positivo –VPP– y valor predictivo negativo –VPN–), expresadas en porcentajes, así como el riesgo relativo crudo (RR) y la razón de momios (RM). El intervalo de confianza del 95% (IC95) de cada valor calculado fue determinado mediante la prueba de Wald.

4.6 Aspectos de éticos.

Con base en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (Diario Oficial de la Federación el 6 de enero de 1987; última reforma publicada DOF 02.04.2014) TITULO SEGUNDO De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos. CAPITULO I Disposiciones Comunes. ARTICULO 17. se trata de una investigación sin riesgo, la cual se considera estudio que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivo, en donde no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas o revisión de expedientes clínicos como lo fue en este caso, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

4.7 Conflictos de intereses.

Manifiesto no tener ningún conflicto de intereses.

5. Organización.

5.1 Recursos humanos

Dr. Atzaron Keinn Monterrubio Retana.

Autor del protocolo de investigación “FACTORES ASOCIADOS A RESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN PACIENTES ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO EN HOSPITAL ANGELES CLÍNICA LONDRES”.

Dr. Daniel Ramón Hernández Salcedo.

Profesor titular del curso de especialización en medicina interna y asesor de tesis.

Dr Raúl Valencia López.

Profesor adjunto del curso de especialización en medicina interna del Hospital Angeles Clínica Londres y asesor de tesis.

Dra. Cynthia Pamela Alatorre Fernández.

Médico Internista con subespecialidad en infectología del Hospital Angeles Clínica Londres y asesor de tesis.

Dr. Rafael Esaid Lazo Gómez.

Doctor en Ciencias Biológicas y asesor metodológico.

Jaime J. Villegas.

Jefe de Archivo Clínico y Bioestadística del Hospital Angeles Clínica Londres.

5.2 Recursos materiales.

Equipo de cómputo (MacBook Pro y MacBook Retina, 12-inch). Dichos urocultivos fueron procesados mediante la técnica manual de chromagar orientador del proveedor Beckton Dickinson Diagnostics (BD) con asa calibrada, incubación a 37°C por 24 horas y se incluyeron en el análisis aquellos con más de 100.000 UFC/ml. Además, se evaluaron todos los cultivos que tuvieron su correspondiente antibiograma basados en el método manual de la difusión de disco Kirby-Bauer mediante el uso de sensidiscos Beckton Dickinson Diagnostics (BD) BBLTM Sensi-Disc™ y expedientes clínicos.

5.3 Fuente de financiación.

Este estudio fue financiado con recursos propios

5.4 Cronograma de actividades.

Cronograma de actividades.							
Actividades	Febrero 2019	Marzo 2019	Abril 2019	Mayo 2019	Junio 2019	Julio 2019	Agosto 2019
Elaboración de protocolo							
Presentación ante comité de investigación y posible aprobación.							
Recopilación de datos							
Análisis							
Desarrollo							
Presentación							

6. Resultados.

Se recolectó la información de 84 pacientes consecutivos, cuyas características demográficas y de su enfermedad se resumen en la Tabla 1. Treinta y cuatro pacientes (40.5%) presentaron crecimiento de microorganismos productores BLEEs (mBLEE, casos), mientras los 50 restantes (59.5%, controles) no presentó mBLEEs en el urocultivo.

La mayor parte de los pacientes fueron mujeres (61.9%) y no hubo diferencias en la proporción de géneros entre los grupos con y sin mBLEEs. La muestra tenía una edad de 29.5 (11.9) años [mediana (desviación absoluta de la mediana)], aunque el 69.0% de los pacientes era mayor de 65 años de edad. Además, se observó que los pacientes sin mBLEEs tendían a ser más jóvenes [23(17.8) versus 34(5.9) años, $p=0.0034$]. La mayor parte de los pacientes fueron admitidos en Urgencias (90.5%); sólo 8 pacientes provenían de Admisión Continua, y ninguno de ellos presentó mBLEEs.

Respecto a los antecedentes urológicos, se encontró que casi la mitad de los pacientes fue diagnosticado con infección de vías urinarias (IVU) altas (46.4%), la mayor parte de ellos con mBLEEs (64.7%, $p=0.0076$). La presencia de sonda urinaria permanente (SUP) fue más común en pacientes con mBLEEs (47.1% versus 6.0%, $p<0.0001$), mientras que la frecuencia de la sonda urinaria intermitente (SUI) no difirió entre ambos grupos ($p=0.2597$). De manera similar, en los pacientes con mBLEEs fueron más frecuentes los antecedentes de uso de dilatadores (26.5% versus 8.0%, $p=0.0312$), de procedimiento urológico invasivo (52.9% versus 18.0%, $p=0.0016$) y de alteración anatómica del tracto urinario (52.9% versus 24.0%, $p=0.0132$).

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y DE LA ENFERMEDAD DE PACIENTES CON IVU EN EL HACIL

Parámetro [mediana (DAM) o n (%)]	Total (84)	Con mBLEE (34)	Sin mBLEE (50)	p^1
Características de los pacientes				
Mujeres	52 (61.9)	18 (52.9)	34 (68.0)	0.1780
Edad (años)	29.5 (11.9)	34 (5.9)	23 (17.8)	0.0034
Servicio de procedencia				
Admisión continua	8 (9.5)	0 (0)	8 (16)	0.0189
Urgencias	76 (90.5)	34 (100)	42(84)	
Antecedentes urológicos				
Infección de vías urinarias altas	39 (46.4)	22 (64.7)	17 (34.0)	0.0076
Presencia de SUP	19 (22.6)	16 (47.1)	3 (6.0)	<0.0001
Presencia de SUI	8 (9.5)	5 (14.7)	3 (6.0)	0.2597
Uso de dilatadores	13 (15.5)	9 (26.5)	4 (8.0)	0.0312
Antecedente de procedimiento invasivo	27 (32.1)	18 (52.9)	9 (18.0)	0.0016
Alteración anatómica del tracto urinario	30 (35.7)	18 (52.9)	12 (24.0)	0.0132

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y DE LA ENFERMEDAD DE PACIENTES CON IVU EN EL HACL

Parámetro [mediana (DAM) o n (%)]	Total (84)	Con mBLEE (34)	Sin mBLEE (50)	<i>p</i> ¹
Comorbilidades relevantes				
Paciente geriátrico (edad >65 años)	58 (69.0)	29 (85.3)	29 (58.0)	0.0088
Diabetes mellitus	47 (56.0)	23 (67.6)	24 (48.0)	0.1165
Estado monorreno	0 (0)	NA	NA	NA
Enfermedad renal crónica	75 (89.3)	34 (100)	41 (82.0)	0.0097
G1 (TGF >90 ml/min/m ²)	9 (10.7)	1 (2.9)	8 (16.0)	
G2 (TGF 60-89 ml/min/m ²)	14 (16.7)	6 (17.6)	8 (16.0)	
G3a (TGF 45-59 ml/min/m ²)	10 (11.9)	7 (20.6)	3 (6.0)	
G3b (TGF 30-44 ml/min/m ²)	23 (27.4)	9 (26.5)	14 (28.0)	
G4 (TGF 15-29 ml/min/m ²)	13 (15.5)	7 (20.6)	6 (12.0)	
G5 (TGF <15 ml/min/m ²)	6 (7.1)	4 (11.8)	2 (4.0)	
Antecedente de urolitiasis	3 (3.6)	0 (0)	3 (6.0)	0.2685
Inmunodeficiencia	55 (65.5)	27 (79.4)	28 (56.0)	0.0356
Asociada a la infección por el VIH	1 (1.2)	0 (0)	1 (2.0)	
Por cualquier otra causa	54 (64.3)	27 (79.4)	27 (54.0)	
Enfermedad reumatológica	8 (9.5)	3 (8.8)	5 (10.0)	>0.9999
Otros factores asociados a mBLEE				
Hospitalización en los últimos 90 días	49 (58.3)	30 (88.2)	19 (38.0)	<0.0001
Uso previo de antibióticos	48 (57.1)	32 (94.1)	16 (32.0)	<0.0001
Uso de inmunosupresores	45 (53.6)	22 (64.7)	23 (46.0)	0.2211
Corticosteroides	14 (16.7)	7 (20.6)	7 (14.0)	
Otros	31 (36.9)	15 (44.1)	16 (32.0)	
Uso de inhibidores de SGLT2	0 (0)	NA	NA	NA
Uso de antibiótico para IVU acorde a guías IDSA	50 (59.5)	13 (38.2)	37 (74.0)	0.0012

DAM, desviación absoluta de la mediana; IVU, infección de vías urinarias; HACL, Hospital Angeles Clínica Londres; mBLEE, microorganismo productor de beta-lactamasa de espectro extendido; NA, no aplica; SGLT2, transportador de sodio-glucosa 2; SUI, sonda urinaria intermitente; SUP, sonda urinaria permanente; TGF, tasa de filtración glomerular.

1. El valor *p* fue calculado mediante prueba exacta de Fisher en el caso de variable categóricas, mientras que las diferencias en la edad fueron evaluadas mediante U de Mann-Whitney (puesto que la prueba de Shapiro-Wilks para esta variable tuvo un valor *p*<0.0001).

De las comorbilidades estudiadas, se encontró que en el grupo con crecimiento de mBLEEs habían más pacientes geriátricos (85.3% versus 58.0%, *p*=0.0088), con enfermedad renal crónica (100% versus 82.0%, *p*=0.0097) y con factores asociados a inmunodeficiencia (79.4% versus 56.0%, *p*=0.0356). No hubo diferencias en la proporción de pacientes con diabetes mellitus, con antecedente de urolitiasis y con enfermedad reumatológica. No se identificaron pacientes monorrenos.

Otros factores que fueron más comunes en pacientes con crecimiento de mBLEEs fueron hospitalización en los últimos 90 días (88.2% versus 38.0%, $p < 0.0001$) y uso previo de antibióticos (94.1% versus 32.0%, $p < 0.0001$). Por el contrario, el uso de antibióticos para ITU de acuerdo a las guías de la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) fue más común en pacientes sin mBLEEs (74.0% versus 38.2%, $p = 0.0012$). No hubo diferencias en la proporción de pacientes con uso de inmunosupresores y no se identificaron pacientes que hubiesen utilizado inhibidores del transportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2).

En el modelo de regresión logística se incorporaron como predictores todas las variables de la Tabla 1, a excepción de aquellas en las que no había pacientes (como estatus monorreno y uso de inhibidores de SGLT2) y de la edad (modelo completo). Los resultados se muestran en la Tabla 2.

TABLA 2. VARIABLES ASOCIADAS DE LA PRESENCIA DE MBLEEs DE DESPUÉS DEL AJUSTE CON UN MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA

Parámetro	p multivariada¹
Características de los pacientes	
Género (hombre)	0.3607
Servicio de procedencia (Urgencias)	0.9953
Antecedentes urológicos	
Infección de vías urinarias bajas	0.1823
Presencia de SUP	0.0354
Presencia de SUI	0.1895
Uso de dilatadores	0.5653
Antecedente de procedimiento invasivo	0.1367
Alteración anatómica del tracto urinario	0.7778
Comorbilidades relevantes	
Paciente geriátrico (edad >65 años)	0.6574
Diabetes mellitus	0.5979
Enfermedad renal crónica	
G1 (TGF >90 ml/min/m ²)	0.9949
G2 (TGF 60-89 ml/min/m ²)	0.9944
G3a (TGF 45-59 ml/min/m ²)	0.9937
G3b (TGF 30-44 ml/min/m ²)	0.9956
G4 (TGF 15-29 ml/min/m ²)	0.9955
G5 (TGF <15 ml/min/m ²)	0.9951
Antecedente de urolitiasis	0.9980

TABLA 2. VARIABLES ASOCIADAS DE LA PRESENCIA DE MBLEES DE DES-PUÉS DEL AJUSTE CON UN MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA

Parámetro	p multivariada¹
Inmunodeficiencia	
Asociada al VIH	0.9998
Por cualquier otra causa	0.4601
Enfermedad reumatológica	0.0320
Otros factores asociados a mBLEE	
Hospitalización en los últimos 90 días	0.8657
Uso previo de antibióticos	0.0308
Uso de inmunosupresores	
Corticosteroides	0.8474
Otros	0.1398
Uso de antibiótico para IVU acorde a guías IDSA	0.0875

mBLEE, microorganismo productor de beta-lactamasa de espectro extendido; SUP, sonda urinaria. permanente; TGF, tasa de filtración glomerular.
1. Prueba de Wald.

Se observó que la presencia de SUP ($p=0.0354$), tener comorbilidad reumatológica ($p=0.0320$) y el uso de previo de antibióticos ($p=0.0308$) contribuían significativamente a explicar la variable dependiente, es decir, la presencia de mBLEE. El método Hastie & Pregibon (1992) de interacciones con cálculo de CIA corroboró que el uso previo de antibióticos (CIA 81.48 de 115.38, $p<0.0001$) y la presencia de SUP (CIA 75.977 de 80.55, $p=0.0103$) eran las que mejor contribuían al modelo completo.

Dados estos hallazgos, se elaboró un modelo de regresión simplificado que sólo incorporó estas dos variables. Se encontró que el modelo simplificado era diferente del modelo nulo ($p<0.0001$), pero no del modelo completo ($p=0.1954$, ANOVA de una vía con χ^2 para ambos casos) en la capacidad para predecir el desenlace primario. El área bajo la curva de características operativas del receptor fue de 86.04% (intervalo de confianza del 95% –IC95– de 78.77-93.32%, de acuerdo al método de DeLong), y el valor de pseudo R^2 fue de 0.378.

Los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de estas dos variables, y su combinación, se muestra en la Tabla 3. La combinación de las variables, ya sea que cualquier sea positiva, fue lo que resultó en la mejor combinación de sensibilidad (97.0%), especificidad (68.0%), VPP (67.3%) y VPN (97.1%). Sin embargo, la presencia de SUP, por si misma, tuvo la especificidad (94.0%) y el VPN (72.3%) mayores. La razón de riesgos cruda (RR) para la presencia de mBLEE del uso previo de antibióticos fue 12.0 (3.1-46.8), para la presencia de SUP fue 3.0 (2.0-4.7), para cualquiera de las dos variables fue 23.6 (3.4-164.3) y para ambas fue 2.9 (1.9-4.5). Además, la razón de momios ajustada [RMA (IC95)], mediante el

modelo de regresión logística simplificado, del uso previo de antibióticos fue 21.7 (5.3-148.0) y de la presencia de SUP fue 5.9 (1.5-31.9).

TABLA 3. VALORES DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DE LAS VARIABLES INDEPENDIENTES SELECCIONADAS PARA LA DETERMINACIÓN DE IVU CAUSADA POR MBLEE

Variable o combinación (%)	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
Uso previo de antibióticos	94.1	68.0	66.7	94.4
Presencia de SUP	47.0	94.0	84.2	72.3
Presencia de cualquiera de las variables	97.0	68.0	67.3	97.1
Ambas variables presentes	44.1	94.0	83.3	71.2

IVU, infección de vías urinarias; mBLEE, microorganismo productor de beta-lactamasas de espectro extendido; SUP, sonda urinaria permanente; VPN, valor predictivo negativo; VPP, valor predictivo positivo.

Desenlaces secundarios.

La frecuencia de aparición de los desenlaces secundarios se resumen en la Tabla 4. En todos los casos se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de los desenlaces en los pacientes con y sin crecimiento de mBLEE. Así, los tiempos para resolución clínica (RR 2.9, $p < 0.0001$) y de estancia intrahospitalaria (RR 3.2, $p < 0.0001$) fueron mayores en los pacientes con mBLEE. También, era más probable encontrar hemocultivo positivo (RR 2.7, $p = 0.0020$) y evidencia clínica de bacteremia (RM 2.0, $p = 0.0050$). La proporción de pacientes que ingresaron a terapia intensiva (RR 3.2, $p = 0.0120$) y que fallecieron (RM 6.5, $p = 0.0030$) fue mayor en aquellos con mBLEEs.

TABLA 4. FRECUENCIA DE DESENLACES SECUNDARIOS EN PACIENTES CON IVU EN EL HA CL

Parámetro [n (%)]	Total (84)	Con mBLEE (34)	Sin mBLEE (50)	p^1	RR (IC 95%) ¹
Características de los pacientes					
Tiempo para resolución clínica					
De 01 a 07 días	34 (40.5)	2 (5.9)	32 (64.0)	<0.0001²	1.0
>07 días	40 (47.6)	25 (73.5)	15 (30.0)		2.9 (1.9-4.5)
Ingreso a la UTI	16 (19.0)	11 (32.4)	5 (10.0)	0.0120	3.2 (1.2-8.3)
Muerte	11 (13.1)	9 (26.5)	2 (4.0)	0.0030	6.5 (1.5-28.2)
Hemocultivo positivo	26 (31.0)	17 (50.0)	9 (18.0)	0.0020	2.7 (1.4-5.4)
Evidencia clínica de bacteremia	36 (42.9)	21 (61.8)	15 (30.0)	0.0050	2.0 (1.2-3.3)

TABLA 4. FRECUENCIA DE DESENLACES SECUNDARIOS EN PACIENTES CON IVU EN EL HA CL

Parámetro [n (%)]	Total (84)	Con mBLEE (34)	Sin mBLEE (50)	p ¹	RR (IC 95%) ¹
Tiempo de estancia intrahospitalaria					
De 01 a 07 días	35 (41.7)	3 (8.8)	32 (64.0)	<0.0001	1.0
>07 días	46 (54.8)	30 (88.2)	16 (32.0)		2.7 (1.8-4.1)

IVU, infección de vías urinarias; HA CL, Hospital Angeles Clínica Londres; mBLEE, microorganismo productor de beta-lactamasa de espectro extendido; UTI, unidad de terapia intensiva.

1. Valor *p* y razón de riesgos crudo –RR– con intervalo de confianza –IC– del 95% determinados mediante la prueba de Wald.

Análisis exploratorios.

También se determinó la frecuencia de resistencia a los antibióticos, cuyos resultados se muestran en la Tabla 5. Los mBLEEs eran más frecuentemente resistentes a ampicilina/sulbactam (100% versus 8.0%, $p<0.0001$), a ceftazidima (32.4% versus 4.0%, $p=0.0009$), ceftriaxona (100% versus 10.0%, $p<0.0001$), cefepima (88.2% versus 4.0%, $p<0.0001$), amikacina (82.4% versus 4.0%, $p<0.0001$) y gentamicina (88.2% versus 12.0%, $p<0.0001$). En contraste, fue más común encontrar resistencia a ciprofloxacino en microorganismos no productores de BLEE (90.0% versus 5.9%, $p<0.0001$). En sólo cuatro pacientes (4.7%) se realizó antibiograma ampliado.

TABLA 5. FRECUENCIA DE RESISTENCIA EN EL ANTIBIOGRAMA SIMPLE

Antibiótico [n (%)]	Total (84)	BLEE(+) (34)	BLEE(-) (50)	p ¹
Ampicilina/sulbactam	38 (45.2)	34 (100)	4 (8.0)	<0.0001
Piperacilina/tazobactam	1 (1.2)	0 (0)	1 (2.0)	0.7071
Cefoxitina	8 (9.5)	1 (2.9)	7 (14.0)	0.1311
Ceftazidima	13 (15.5)	11 (32.4)	2 (4.0)	0.0009
Ceftriaxona	39 (46.4)	34 (100)	5 (10.0)	<0.0001
Cefepima	32 (38.1)	30 (88.2)	2 (4.0)	<0.0001
Doripenem	3 (3.6)	0 (0)	3 (6.0)	0.1637
Iminepem	5 (6.0)	0 (0)	5 (10.0)	0.1054
Meropenem	3 (3.6)	0 (0)	3 (6.0)	0.1637
Amikacina	30 (35.7)	28 (82.4)	2 (4.0)	<0.0001
Gentamicina	36 (42.9)	30 (88.2)	6 (12.0)	<0.0001
Ciprofloxacino	47 (56.0)	2 (5.9)	45 (90.0)	<0.0001
Tigeciclina	1 (1.2)	1 (2.9)	0 (0)	0.6591
Colistina	1 (1.2)	0 (0)	1 (2.0)	>0.9999

1. Prueba exacta de Fisher.

La frecuencia de los microorganismos aislados mediante cultivo de la orina y de sangre, agrupados de acuerdo a la producción de BLEEs, se muestra en la Tabla 6. En los urocultivos el organismo más común fue *Escherichia coli*, y la proporción de casos con y sin producción de BLEE fue similar. *Klebsiella spp.* fue el segundo organismo más frecuentemente identificado y la mayoría produjo BLEE (90%). En 54 pacientes el hemocultivo no tuvo crecimiento de algún patógeno (64.3%); esta proporción fue relativamente similar independiente entre los grupos con y sin BLEE. En todos los hemocultivos en los que hubo crecimiento se aisló la misma especie de microorganismo en comparación al urocultivo; de estos, 10 (37.0%) no produjeron BLEE, mientras que los restantes 17 (62.9%) eran productores. De manera similar al urocultivo, el organismo más común en los hemocultivos positivos fue *Escherichia coli*, seguido de *Klebsiella spp.* Estos organismos fueron también los más comunes productores de BLEEs.

TABLA 6. MICROORGANISMOS AISLADOS MEDIANTE CULTIVOS DE ORINA Y SANGRE

Microorganismo [n (%)]	Urocultivo			Hemocultivo		
	Total (84)	BLEE(+) (34)	BLEE(-) (50)	Total (84)	BLEE(+) (34)	BLEE(-) (50)
<i>Citrobacter freundii</i>	1 (1.2)	0 (0)	1 (2.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>Delftia acidovorans</i>	1 (1.2)	0 (0)	1 (2.0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (2.0)
<i>Enterococcus spp.</i>	4 (4.8)	0 (0)	4 (8.0)	2 (2.4)	0 (0)	2 (4.0)
<i>Escherichia coli</i>	63 (75.0)	24 (70.6)	39 (78.0)	19 (22.6)	13 (38.2)	6 (12.0)
<i>Klebsiella spp.</i>	10 (11.9)	9 (26.5)	1 (2.0)	4 (4.8)	4 (11.8)	0 (0)
<i>Pseudomonas spp.</i>	5 (6.0)	1 (2.9)	4 (8.0)	2 (2.4)	1 (2.9)	1 (2.0)
<i>Staphylococcus hominis</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (2.9)	0 (0)
Positivo, indeterminado ¹	–	–	–	1 (1.2)	0 (0)	1 (2.0)
Negativo ¹	NA	NA	NA	54 (64.3)	15 (44.1)	39 (78.0)

BLEE, microorganismo productor de beta-lactamasa de espectro extendido; NA, no aplica

1. Estas categorías no aplican para el urocultivo, puesto que el crecimiento e identificación de algún crecimiento microorganismo era un criterio de inclusión.

7. Discusión.

Los hallazgos obtenidos en nuestro estudio para los principales factores de riesgo asociados a resistencia bacteriana se equiparan con los reportados en la literatura, es decir con base en “*The Infectious Diseases Society of America (IDSA)*” (6), reporta que la mayoría de las ITU están relacionadas a procedimientos de dicha vía esto es comprobado en nuestro resultado en donde evidenciamos que el antecedente de uso de dilatadores, procedimientos urológicos invasivos y de alteración anatómica del tracto urinario confieren una alta asociación para producción de mBLEES sin embargo la presencia de sonda urinaria permanente por si misma como lo describe la IDSA, tuvo la especificidad y el VPN mayor que cualquier antecedente por si solo en nuestro caso.

Como es sabido *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* son los agentes etiológicos más comunes en las ITU (3), lo cual se confirma en este trabajo. Sin embargo, el uso generalizado de antibióticos impone una fuerte presión de selección para el desarrollo de resistencia a los antibióticos, encontrando que en nuestra población el segundo organismo más frecuentemente identificado, produjo BLEE, esto probablemente debido al uso de regímenes antimicrobianos alternativos secundario a características de nuestra población las cuales fueron en su mayoría mujeres, con edad mayor de 65 años, admitidos por urgencias, clasificadas como infección de vías urinarias altas, el uso previo de antimicrobianos junto con el antecedentes de hospitalización previa que confiere un riesgo alto al paciente de multidrogo resistencia; esto es sustentado en un estudio de cohorte prospectivo en donde se incluyeron un total de 4669 pacientes: 1510 en 2009, 1547 en 2012 y 1612 en 2015 (7) el cual informo la asociación de mBLEEs y características similares a nuestros resultados en donde fue mas prevalente en pacientes geriátricos con enfermedad renal crónica, hospitalización en los últimos 90 días y uso previo de antibióticos.

Cabe señalar que los tiempos de resolución clínica y de estancia intrahospitalaria fueron mayores en los pacientes con mBLEE lo cual pudiera conferir alto riesgo de infecciones nosocomiales como complicación intra hospitalaria, lo que conduciría al uso de antibioticoterapia y fomento a la expresión de BLEE en microorganismos aun sensibles. Se identifico que los pacientes que ingresaron a terapia intensiva y que fallecieron fue mayor en aquellos con mBLEEs lo que pudiéramos considerar como factor de riesgo para mortalidad. Por lo tanto analizando los resultados del estudio favorecen el concepto de utilizar los factores de riesgo descritos como predictores de infección del tracto urinario por mBLEE en pacientes que ingresan al servicio de urgencias del Hospital Angeles Clínica Londres.

En este trabajo encontramos que los mBLEEs eran más frecuentemente resistentes a ampicilina/sulbactam, cefalosporinas de tercera y cuarta generación así como a aminoglucósidos no obstante se identifico, resistencia a ciprofloxacino en microorganismos no productores de BLEE en su mayoría en el presente estudio como en estudios internacionales probablemente asociado a un mayor uso del antibiótico sin prescripción médica. (3)

8. Conclusiones.

La prevalencia de mBLEEs causantes de ITU en pacientes adultos hospitalizados en el Hospital Angeles Clínica Londres durante el 2018 fue del 40%.

La mayoría de los pacientes fueron mujeres y no hubo diferencias entre géneros con base en los grupos con y sin mBLEEs.

Los factores predictores de mBLEEs fueron la presencia de sonda urinaria permanente y el uso previo de antibióticos.

Los pacientes con ITU causada por mBLEE tienen más riesgo de tener desenlaces adversos como ingresar a la UTI, tener hemocultivo positivo, permanecer más tiempo hospitalizado, requerir más tiempo para resolver la infección y de morir.

Los pacientes con ITU causada por bacterias no BLEE tienen una alta resistencia a quinolonas.

A. Referencias bibliográficas.

- (1) Lona Mody, MD, MSc. February 26, 2014. Urinary Tract Infections in Older Women A Clinical Review. JAMA. Volume 311, Number 8. Related article page 855.
- (2) Diagnóstico y tratamiento de la pielonefritis aguda no complicada en el adulto. México Secretaría de Salud; 08 Julio 2014.
- (3) 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. Published CID, January 03, 2011. 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, <https://doi.org/10.1093/cid/ciq257>.
- (4) Erick Sierra-Díaz. August 14, 2018. Antibiotic resistance: Microbiological profile of urinary tract infections in Mexico. *Cirugía y Cirujanos*. 2019;87:176-182.
- (5) Juan Daniel Castrillón Spitia. June 20, 2018. Etiology and antimicrobial resistance profile in patients with urinary infection. *Infectio* 2019; 23(1): 45-51.
- (6) Catheter-Associated Urinary Tract Infection. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 50, Issue 5, 1 March 2010, Pages 625–663.
- (7) Girard, R., Gaujard, S., Pergay, V., Pornon, P., Martin-Gaujard, G., & Bourguignon, L. (2017). Risk factors for urinary tract infections in geriatric hospitals. *Journal of Hospital Infection*, 97(1), 74–78. doi:10.1016/j.jhin.2017.05.007.